ESSAI

N° 25.

SUR LES

ALCALOÏDES DES VARAIRES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier,
le 30 juin 1883

PAR JULES URPAR

Né à Arles le 5 novembre 1857

Lauréat de l'École pratique de physique et de chimie (concours de 1876)
Ancien préparateur de chimie à la Faculté de Médecine de Montpellier
Ancien Interne de l'hôpital d'Arles

MONTPELLIER
IMPRIMERIE GROLLIER ET FILS, BOULEVARD DU PEYROU

1883

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. BENOIT, ✻ ✱ ..... DOYEN.
CASTAN, ✻ ..... } ASSESSEURS.
COMBAL, ✻ ✱ ..... }

Professeurs.

Opérations et appareils.	MM. BOUISSON, O. ✻ ✱, DOY. HON.
Pathologie externe.	BOYER ✻.
Accouchements.	DUMAS ✻.
Clinique médicale.	DUPRÉ ✻, C. ✱.
Anatomie.	BENOIT ✻ ✱.
Clinique chirurgicale.	COURTY ✻.
Clinique médicale.	COMBAL ✻ ✱.
Clinique des mal. nerv. et mentales.	CAVALIER ✻.
Physique médicale.	MOITESSIER ✻.
Anatomie pathol. et Histologie.	ESTOR.
Médecine légale et Toxicologie.	JAUMES.
Clinique chirurgicale.	DUBRUEIL ✻.
Chimie médicale et Pharmacie.	ENGEL.
Hygiène.	BERTIN-SANS.
Pathologie médicale.	CASTAN.
Thérapeutique et Matière médicale.	GRASSET.
Botanique et Histoire Natur. méd.	PLANCHON ✻ ✱.
Physiologie (Chargé du Cours.)	LANNEGRACE.

MARTINS (O. ✻), FONSSAGRIVES (O. ✻), Professeurs hon.

Chargés de cours de Cliniques annexes.

Clinique des maladies des enfants.	MM. BATTLE.
Clinique des mal. syphilit. et cutan.	GAYRAUD.
Clinique des maladies des vieillards.	HAMELIN.

Agrégés en exercice.

MM. JACQUEMET.	MM. ROUSTAN.	MM. LANNEGRACE.
PÉCHOLIER.	CARRIEU.	MOSSÉ.
GRYNFELT.	MAIRET.	MORIEZ.
DE GIRARD.	CHALOT.	REGIMBEAU ✻.
SERRE.	BIMAR.	TÉDENAT.
		DUMAS fils.

M. F.-J. BLAISE, Secrétaire.

Examinateurs de la Thèse.

MM. MOITESSIER, Président; — PLANCHON, Professeur; — JACQUEMET, Agrégé; — HAMELIN, Agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs; qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire

DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MON COUSIN ET A MA COUSINE

A TOUS MES PARENTS

A la Famille MOREAU

J. URPAR.

A MM. LES PROFESSEURS

BOUISSON, COMBAL, ENGEL & GRASSET

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MOITESSIER

A MM. PECHOLIER et DE GIRARD, Professeurs Agrégés

A mes Maîtres de l'hôpital d'Arles

MM. LES DOCTEURS CARTIER, DUVAL, FANTON ET GAY

A MES AMIS

J. URPAR.

AVANT-PROPOS

« La Chimie ne possède pas encore de réactions suffisantes, pour bien mettre en évidence les alcaloïdes voisins qui se trouvent en même temps dans les *Veratrum ;* la jervine, la sabadilline et la sabatrine sont encore trop peu connues. Comme la chimie, la physiologie ne possède aucun moyen de les distinguer. » — (Chapuis, *Précis de toxicologie*, 1882.)

» Dans l'état actuel de la science, l'action propre de la sabadilline et de la sabatrine demanderait à être étudiée spécialement. » — *Dict. encyclopédique des sciences médicales* de Dechambre, art. *Sabadilline*, Duclaux, 1881.)

Ce travail était déjà commencé quand nous avons eu connaissance de ces lignes : nous y avons trouvé un encouragement à poursuivre une étude dont nous n'avions pas aperçu d'abord toutes les difficultés. Pour la rendre complète, il nous aurait fallu beaucoup de temps, une grande habitude de l'expérimentation physiologique et des connaissances très-étendues : toutes choses qui nous ont fait défaut. Aussi n'avons-nous pas la prétention d'avoir répondu à tous les *desiderata* contenus dans les citations précédentes : nous avons fait de nombreuses expériences et essayé d'en tirer des conclusions : après cela, comme le dit le professeur Vulpian, « il faut se résigner, d'autres investigateurs pourront sans doute aller plus loin et

vérifier des hypothèses que, faute de mieux, l'on a été obligé d'imaginer (1). »

Qu'il nous soit permis, avant d'aborder notre sujet, de remercier M. le professeur Grasset, et M. de Girard, professeur-agrégé, de la bienveillance avec laquelle ils ont mis à notre disposition les instruments, appareils et réactifs nécessaires à ces recherches.

Nous avions tout d'abord l'intention de terminer cet aperçu toxicologique et physiologique par quelques considérations sur l'emploi thérapeutique des substances examinées; nous avons dû renoncer à cette idée, d'abord parce qu'un tel sujet nous aurait entraîné trop loin, et surtout parce que si les varaires et la vératrine ont une histoire médicale, remontant pour les premiers à l'enfance de la médecine, et pour l'autre à quelques années seulement après sa découverte, leur avenir ne sera probablement pas à la hauteur de leur passé. Quant aux autres produits dont il sera question, leur étude chimique est loin d'être complète, leur étude physiologique est à peine ébauchée et leur étude thérapeutique ne sera peut-être jamais faite.

Ce travail devait donc se diviser naturellement en trois parties :

Dans la première, consacrée à la chimie, après avoir étudié l'origine et les propriétés de chacun des alcaloïdes des varaires, nous insisterons sur quelques réactions qui nous ont paru très-importantes et propres à éclairer la question si obscure de leur différenciation et de leur séparation.

La seconde partie ou partie toxicologique a dû être subdivisée en plusieurs chapitres relatifs à l'empoisonnement par les varaires et leurs produits considéré d'une façon générale, à la détermination des doses toxi-

(1) Vulpian. *Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses*; Avant-Propos, page III.

ques pour chaque alcaloïde, à la description des lésions observées sur les divers appareils, à la recherche du poison et au traitement de l'intoxication.

Dans la troisième partie, consacrée à l'étude physiologique, nous nous occuperons successivement de l'action exercée par les substances à examiner sur le système nerveux (cerveau, moelle, nerfs sensitifs et nerfs moteurs), sur les muscles, sur la circulation et la respiration, sur l'appareil digestif et enfin sur les sécrétions.

Tel a été le plan suivant lequel ont été faites nos recherches, nous l'avons suivi pour leur exposition. Cependant, comme il était nécessaire de justifier la dénomination de Varaires, appliquée à un groupe de plantes dont quelques-unes ont reçu d'autres noms de différents botanistes, nous avons cru devoir faire précéder notre travail de quelques mots sur leur histoire et leur classification.

Cette partie étant pour nous un peu accessoire, nous nous sommes borné à dire ce qui était indispensable, sans chercher à faire une description botanique ni un historique complets.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534908_0056

ESSAI

SUR

LES ALCALOÏDES DES VARAIRES

COUP D'ŒIL BOTANIQUE ET HISTORIQUE

SUR LES VARAIRES

Les varaires appartiennent au groupe des Vératrées, famille des Colchicacées (de Cand.).

Le Varaire blanc (*Veratrum album*), souvent désigné, bien à tort, sous le nom d'Ellébore blanc (*Helleborus albus flore subviridi*, Bauhin, 1650), croît dans les pâturages montagneux de l'Europe, de la Russie d'Asie et de l'Amérique du Nord. Sa tige, souvent haute de plus d'un mètre, s'élève d'un rhizôme horizontal, noirâtre en dehors, blanc en dedans, qui est la seule partie utilisée. On le récolte en Suisse ; il contient de la vératrine et de la jervine.

Cette plante a été employée dès la plus haute antiquité ; car, si les anciens se servaient souvent sous le nom d'Ellébore de l'*Elleborus orientalis* que Tournefort retrouva dans l'île d'Antieyre, le *Veratrum album* rentrait souvent aussi pour une grande part dans les pratiques de l'Ellébo-

risme, comme le prouve ce passage de Galien : « *Purgationes albi veratri curatione aggrediuntur. Nemo inter Græcos adeo rudis indoctusque quin legerit vel audierit Prœti filias furore percitas, sic a Melampode purgatas curatasque.* » (Chap. de l'*Atrabile*.)

Les *Veratrum nigrum* et *lobelianum* ne diffèrent guère du précédent que par leurs dimensions moindres et la couleur de leurs fleurs. Ces trois varaires et le *Veratrum viride* sont rangés dans le groupe des Vératrées par tous les botanistes. Ce dernier est spécial à l'Amérique du Nord, où il est employé depuis longtemps dans toutes les maladies fébriles.

Essayé en France par Jacquemier (1), Oulmont (2), Zuber et Hirtz, il n'est pas rentré dans la pratique, malgré les résultats qu'il avait semblé donner. A dose thérapeutique et dans quelques cas, on a observé des différences considérables entre ses effets sur l'appareil digestif et ceux du *Varaire blanc* ; on en a conclu qu'il ne renfermait pas de vératrine, quoique Worthington (3) et Percy l'y eussent signalée depuis longtemps.

Budlock y a trouvé de la jervine et les deux principes constituants de la vératrine, la vératroïdine et la viridine.

Il nous semble facile d'expliquer cette différence d'action à dose faible, par une richesse plus grande du *Veratrum album* en vératroïdine, qui, comme nous espérons le démontrer, porte spécialement son action sur l'appareil digestif ; d'ailleurs, avec des doses fortes, ces légères différences disparaissent, et Schroff a constaté que les teintures de ces deux végétaux avaient des propriétés identiques.

La Cévadille, dont il nous reste à dire quelques mots, a une histoire botanique beaucoup plus obscure que celle des autres varaires. Il existe, en effet, deux Cévadilles : l'une venant des Antilles, est appelée *Veratrum sabadilla* ; l'autre, la Cévadille du Mexique, a reçu différents noms. Elle fut décrite pour la première fois par Schlechtendal, sous le nom de *Veratrum officinale* et classée dans les *Vératrées* ; depuis, ce nom a été changé

(1) *Gaz. hebd, méd.*, 1857, p. 850.
(2) *Acad. méd.*, déc. 1867 et nov. 1868.
(3) *American Journal of pharmacie.*

par tous les botanistes qui se sont occupés de cette plante : c'est ainsi qu'elle a été appelée successivement *Sabadilla officinalis*, puis *Helonias officinale* par Don, *Asagræa officinalis* par Lindley, *Schœnocaulon officinale* par Grey, qui la rattachait au genre Schœnocaulon. Enfin Guibourt la replace dans les Vératrées et lui restitue le nom de *Veratrum officinale*, que, d'après lui, elle aurait dû toujours garder.

C'est ce qui explique pourquoi nous l'avons comprise dans les varaires, qui seront ainsi au nombre de six :

Veratrum album ;
— *nigrum ;*
— *lobelianum ;*
— *viride ;*
— *sabadilla ;*
— *officinale.*

Ire PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

On a beaucoup discuté sur la découverte de la vératrine, attribuée par les uns à Meissner et par d'autres à Pelletier et Caventou (1). Leurs recherches sont contemporaines, mais les résultats n'en ont pas été publiés en même temps. Meissner (2) annonça sa découverte en 1818, dans le *Neue Journal von Trommsdorff;* Pelletier et Caventou ne publièrent leur premier mémoire qu'en août 1819, dans le *Journal de physique,* un mois après avoir fait à la Société philomatique une communication résumant leurs recherches. Cependant comme ces chimistes ignoraient réciproquement leurs travaux, on doit admettre et on admet en général que la vératrine a été découverte simultanément, en Allemagne par Meissner, qui la retira de la cévadille, et en France par Pelletier et Caventou, qui la trouvèrent dans le varaire blanc et la cévadille, et crurent aussi la trouver dans le colchique (3). Pour le colchique, ils se trompaient et confondaient la vératrine avec un alcaloïde qui lui ressemble beaucoup, la colchicine. D'ailleurs cette erreur a été partagée et même défendue par beaucoup de chimistes et de physiologistes, et c'est seulement depuis peu que les recherches de

(1) Lettre de Pelletier à Cadet de Gassicourt ; *Journ. de ph. et de chimie,* 1820; VI, p. 252.

(2) Meissner. *Neue Journal von Trommsdorff,* 1818 ; t. V, p. 3. *Annales de chimie et de physique* (2), t. XIV, p. 69.

(3) Pelletier et Caventou, *Journal de ph. et de chimie,* août 1820; p. 357.

Hesse et Geiger et celles encore plus récentes de Rabuteau ont établi la non identité de la vératine et de la colchicine (1).

De nouvelles recherches sur la cévadille faites par Couerbe (2) et par Weigelin (3) amenèrent la découverte de la sabadilline et de la sabatrine; et Simon (4), reprenant l'analyse du *Veratrum album*, isola un nouveau corps, la jervine. Enfin Budlock sépara dans la vératrine deux principes différents qu'il appela vératroïdine et viridine.

Nous allons successivement nous occuper de chacun de ces alcaloïdes.

VÉRATRINE

La vératrine cristallise en longs prismes rhombiques par évaporation de sa solution alcoolique ; au contact de l'air, ces prismes se transforment en une poudre qui devient tout à fait amorphe au bout d'un certain temps. Les vératrines du commerce sont toutes amorphes et présentent quelquefois une teinte légèrement verte ou jaune, coloration indiquant d'une façon certaine l'impureté du produit.

La vératrine est à peu près insoluble dans l'eau qui n'en dissout que le millième de son poids à 100°, et, à froid, seulement des traces ; toutefois il existe une vératrine particulière soluble qui lui est quelquefois mélangée ; elle se produit en quantité notable, en précipitant les solutions acides diluées de vératrine pure, et complique singulièrement la recherche de ce corps et surtout sa séparation des autres alcaloïdes des varaires (5).

(1) La colchicine se différencie nettement de la vératrine par sa solubité dans l'eau, les colorations qu'elle donne avec l'acide sulfurique (jaune) et l'acide azotique (violette). Elle ne provoque ni éternuements ni salivation (Schroff) et paraît agir plus que cette dernière sur les nerfs moteurs et sensitifs (Rabuteau).

(2) *Annales de chimie et de physique*, t. LII, p. 352. — *Recherches chimiques sur quelques substances quaternaires d'origine organique.*

(3) *Dissertat. inaugurale ;* Dorpat, 1871.

(4) E. Simon. *Annales de Poggendorff*, t. XLI, p. 569, 1837.

(5) Le même fait se reproduit pour l'aconitine qui, cristallisée, ne se dissout pas sensiblement dans l'eau bouillante, et qui, précipitée dans ses solutions salines à l'état amorphe, se dissout en quantité beaucoup plus grande (Laborde et Duquesnel).

Le chloroforme dissout la moitié de son poids de vératrine, l'alcool le tiers, la benzine et l'alcool amylique beaucoup moins, le pétrole moins encore. D'après Dragendorff (1) l'éther en dissout le dixième de son poids ; il vaudrait mieux dire qu'elle est incomplétement soluble ; car, même avec des quantités d'éther considérables, on a un résidu de vératroïdine.

La vératrine est inodore au même titre que l'ammoniaque ou l'acide chlorhydrique, elle a une action très irritante sur la muqueuse pituitaire, qu'on n'observe que trop souvent en maniant cette substance : des éternuements répétés avec larmoiement et salivation, quelquefois même un véritable coryza tout à fait passager, en sont les conséquences. Ces effets furents observés par Magendie (2) sur les auditeurs de son cours et reproduits par lui à plusieurs reprises sur des chiens ; Aug. Delondre (3) ne les a que trop constatés sur lui et sur les ouvriers employés à la fabrication de la vératrine ; depuis ils ont été admis par tous les expérimentateurs, à l'exception de Esche (4).

Cet alcaloïde a une saveur amère, bientôt suivie d'une sensation d'acreté, de picotement et même de brûlure : sur les points touchés par la substance, la sensibilité gustative est émoussée.

Cristallisé, cet alcaloïde fond à 115° en une masse résinoïde : en opérant sur de petites quantités, on peut le sublimer partiellement sans qu'il subisse de décomposition (5).

Dans la première analyse de la base qu'ils obtinrent, Pelletier et Caventou n'avaient pas trouvé d'azote. Couerbe, puis Pelletier et Dumas, et

(1) *Toxicologie,* traduction par Ritter ; p. 400.

(2) *Journal de physiologie*, 1821, p. 64 ; mémoire d'Andral. — *Journal de pharm. et de chimie*, t. VII, p. 291. — Magendie, *Nouv. formulaire*, 1836 ; p. 162 et 163.

(3) *Journal de ph. et de chimie*, t. XXVII ; p. 417-1855.

(4) *De Veratriæ effectibus* (*Virchows Archiv.*, t. VII, p. 260). 1836.

(5) Ce caractère sépare déjà la vératrine d'autres substances (aconitine, delphine, etc.) avec lesquelles on lui avait trouvé des ressemblances plus apparentes que réelles.

enfin G. Merck (1) le dosèrent, et ce dernier, en opérant sur un produit cristallisé, arriva à la composition suivante :

C... 64.86
H... 8.78
Az... 4.73
O... 21.63

ce qui indiquait la formule $C^{64}H^{52}Az^{2}O^{16}$
ou en théorie atomique... $C^{32}H^{52}Az^{2}O^{8}$.

Quoique depuis bien d'autres formules aient été proposées (2), celle de Merck est encore à peu près exclusivement admise.

Sous l'influence des acides étendus ou des acides faibles, la vératrine donne des sels dont quelques-uns cristallisent. Les acides forts ont une action spéciale et qui peut servir, comme nous avons essayé de le faire plus loin, à différencier les divers alcaloïdes des varaires.

L'acide sulfurique concentré donne à froid une coloration d'abord jaune, qui devient rapidement orangée, puis rouge et enfin rouge brun. Cette réaction se fait dans une capsule, en évaporant le liquide à essayer et en versant quelques gouttes d'acide le long de la paroi. Elle peut aussi se faire dans un tube à essais ; dans ces conditions, il se produit un phénomène tout à fait secondaire, il est vrai, mais qui mérite d'être noté : au moment où l'acide arrive au contact de l'alcaloïde, on observe une coloration verte très-claire par réflexion, la liqueur est manifestement fluorescente, jusqu'au moment où la coloration en jaune, puis en rouge, vient masquer, la fluorescence : si l'on chauffe, la liqueur n'en arrive qu'un peu plus vite au rouge brun définitf. Certains auteurs prétendent que cette

(1) *Annales de Liebig*, t. XCV, p. 200, — Nicklès, *Jour. ph. et ch.*, t. XXVIII, p. 19. 1855.

(2) $C^{56}H^{86}Az^{2}O^{15}$ (Weigelin); $C^{32}H^{50}AzO^{9}$ (Schmidt et Kœpfen ; *Ann. Liebig*, fév. 1877). — $C^{32}H^{51}AzO^{9}$ (Hesse); $C^{32}H^{49}AzO^{9}$(Alder Wright). — Cette dernière formule ne s'appliquerait qu'à la cévadine ou vératrine dite de Merck (cristallisable, sels amorphes) différente, suivant l'auteur, de la vraie vératrine ou vératrine de Couerbe (amorphe à sels cristallisables).

coloration disparaît au bout de quelques heures, nous l'avons vue persister plus de dix jours.

Le réactif d'Erdmann (acide sulfurique additionné d'un peu d'acide azotique), qui fournit avec plusieurs alcaloïdes des réactions particulières, donne, avec tous les alcaloïdes que nous étudions, des résultats identiques à ceux obtenus avec l'acide sulfurique seul.

L'acide chlorhydrique concentré ne produit à froid qu'une coloration jaune extrêmement faible ; en chauffant, la liqueur passe au rouge, puis au rouge brun (Trapp). Cette réaction est tout à fait caractéristique et permet à elle seule de différencier la vératrine de tous les autres alcaloïdes ; associée à celles de l'acide sulfurique, elle suffit, comme nous espérons le démontrer, pour caractériser chacun des alcaloïdes des varaires. Quoiqu'on dise, en général, que la vératrine, la sabadilline et la jervine donnent les mêmes réactions avec les acides sulfurique et chlorhydrique, nous avons constaté des différences notables et constantes pour chacun de ces produits.

L'acide azotique ne donne pas de coloration avec la vératrine pure, il colore en jaune les vératrines du commerce, ce qui tient probablement à la présence de la sabadilline et de la sabatrine.

Cependant, même avec ces vératrines, nous n'avons jamais obtenu la coloration rouge clair ou ocrée que Tailor (1) cite comme caractéristique et constante.

L'eau de chlore colore la vératrine en jaune et l'eau de brome en violet.

Elle est précipitée par le bichromate, le sulfocyanure de potassium, les chlorures d'or et de platine, le tannin, l'iodure double de mercure et de potassium (réactif de Mayer), l'iodure de potassium ioduré (réact. de Bouchardat), la teinture d'iode, la potasse, la soude et l'ammoniaque, les bicarbonates alcalins, avec cette différence pour ces derniers que le précipité ne se forme que très-lentement en solution acide.

(1) Taylor, *Méd. lég.*, traduction par le Dr Coutagne.

La plupart de ses sels cristallisent; ils donnent des solutions neutres, contrairement à ce que croyaient Pelletier et Caventou.

Ils ne sont jamais employés en thérapeutique, on ne se sert que de l'alcaloïde.

VÉRATROÏDINE ET VÉRIDINE

Budlock (de Philadelphie), ayant remarqué la solubilité incomplète de la vératrine dans l'éther, utilisa cette propriété pour en séparer deux principes différents. La partie insoluble fut appelée par lui vératroïdine, et la partie soluble lui donna la viridine. Comme il existe déjà une base organique appelée viridine (1), on pourrait appeler l'alcaloïde de Budlock véridine ; cette dénomination, qui d'ailleurs se rapprocherait du nom de la plante, aurait l'avantage de faire cesser toute équivoque entre deux corps qui n'ont aucune ressemblance.

Wood (2) a noté une différence d'action entre les deux principes de la vératrine, nous y reviendrons en exposant les résultats que nous a donnés leur expérimentation physiologique.

SABADILLINE ET SABATRINE

Couerbe (3) en étudiant la vératrine reprit l'analyse de la cévadille et en isola un nouveau corps appelé par lui sabadilline. Il l'obtint à l'état de cristaux très-petits, dont il ne put déterminer la forme ; puis il étudia ses propriétés et ses principales réactions, à l'exception toutefois des colorations si nettes développées par les acides sulfurique et chlorhydrique. L'existence de cette base fut mise en doute par E. Simon ; elle a été confirmée depuis par Hubschamm, A. Delondre et Weigelin.

(1) La viridine $C^{12}H^{19}Az$ a été isolée par Thenius du goudron de houille et appartient à la série pyridique (G. Thenius, *Répert. de chimie appliquée*, 1862).

(2) *Arch. de méd. belge*, 1872.

(3) *Ann. de chim. et de physique*, t. LII, p. 52.

Elle se dépose sous forme de tétraédres de ses solutions benziniques chauffées : sa saveur est amère et surtout très-acre : comme la sabatrine et la jervine, elle n'a pas d'action sur la muqueuse pituitaire. Sa formule est $C^{44}H^{66}Az^{2}O^{17}$, et celle de la sabatrine $C^{54}H^{86}Az^{2}O^{17}$ (Weigelin).

Cette dernière, dont Weigelin, en 1871, annonça la présence dans la cévadille, fut tout d'abord considérée comme de la sabadilline impure (Dragendorff). Mais les différences entre ces deux substances sont trop nettes pour qu'on puisse les confondre, aussi tous les doutes ont-ils été levés lorsqu'elles ont été un peu mieux connues. D'ailleurs l'existence d'un chloraurate cristallisé en fait un produit parfaitement défini : c'est le seul des sels de sabatrine qui cristallise, l'alcaloïde ne cristallise pas et se présente à l'état de poudre blanche, amorphe, très-soluble dans l'eau (pour un alcaloïde) qui en dissout 1|40e de son poids, assez soluble dans l'éther, ce qui le différencie de la sabadilline, soluble dans l'alcool et le chloroforme.

En étudiant les réactions présentées par la sabadilline, la sabatrine et la jervine, nous n'insisterons que sur celles qui peuvent servir à leur séparation ou à leur différenciation d'avec la vératrine. Pour les deux produits que nous examinons en ce moment, les colorations et les précipités formés par les acides sulfuriqueet chlorhydrique, l'eau de chlore et tous les autres réactifs sont identiques. Mais il n'en est pas de même, quoi qu'on en dise, lorsqu'on les compare aux réactions fournies par la vératrine et la jervine : ces différences sont les mêmes pour la sabadilline et la sabatrine.

En versant de l'acide sulfurique sur quelques cristaux de sabadilline contenus dans un tube ou une capsule, il se developpe au bout de quelques instants une coloration rouge brun presque identique à celle fournie par la vératrine. Avec l'acide chlorhydrique la différence est assez nette, au moins pendant un certain temps ; la coloration est d'un rouge très-clair et se maintient ainsi plusieurs heures. Enfin, caractère très-important, l'ammoniaque ne précipite pas les sels de sabadilline et de sabatrine de leurs solutions.

JERVINE

Cet alcaloïde a été trouvé par E. Simon (1) dans le *Veratrum album*; sa présence fut constatée ensuite par Schroff jeune, puis par Tobien (2) dans le *Veratrum lobelianum*, et par Dragendorff dans le *Veratrum nigrum*: Will (3) l'analysa le premier et proposa la formule $C^{30}H^{45}Az^{2}O^{3}$ transformée par Limpricht en $C^{30}H^{47}Az^{2}O^{3}$ (4). Elle se présente sous forme de poudre cristalline incolore, presque insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et le chloroforme et beaucoup moins dans l'éther, l'alcool amylique et la benzine ; le pétrole n'en dissout que des traces. Son sulfate est excessivement peu soluble, ce qui lui avait fait donner le nom de barytine ; il en est de même de son azotate et de son chlorhydrate, mais non de sa combinaison avec l'acide acétique; elle donne avec l'acide sulfurique une coloration jaune qui verdit à la longue; si elle est tout à fait pure, elle ne produit pas de coloration avec les acides chlorhydrique et azotique, le premier la colore en rouge brun pour peu qu'elle contienne des traces de substances étrangères.

Nous croyons devoir donner, à la fin de cette étude, un résumé des réactions fondamentales dont nous nous sommes servis pour la recherche et la séparation de ces alcaloïdes.

La vératrine est presque insoluble dans l'eau et partiellement soluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool et le chloroforme. Elle donne avec l'acide sulfurique une coloration rouge brun foncé et avec l'acide chlorhydrique une coloration rouge cerise. L'ammoniaque la précipite de ses solutions.

(1) *Ann. de Poggendorff*, t. XLI, p. 569.

(2) *Dissertat. inaugurale ;* Université de Dorpat, 1877.

(3) *Ann. der Chem. und Pharm.*, t. XXIV, p. 116.

(4) Alder Wright aurait trouvé dans le *Veratrum viride* six alcaloïdes: la cévadine, appelée aussi vératrine de Merck; la vératrine ou vératrine de Couerbe, la vératralbine, la jervine, la pseudojervine et la rubijervine.

La vératroïdine est insoluble dans l'éther ; avec l'acide sulfurique et le sucre on obtient une coloration brun noir.

La véridine est soluble dans l'éther; avec le réactif précédent, couleur d'abord verte, puis bleue.

La sabadilline est soluble dans l'eau, mais à peu près insoluble dans l'éther ; son sulfate n'est pas précipité de ses dissolutions par l'ammoniaque. Elle donne avec l'acide chlorhydrique une coloration rouge très claire.

La sabatrine est soluble dans l'éther.

La jervine est très peu soluble dans l'eau, peu dans l'éther et excessivement peu dans le pétrole. Elle donne avec l'acide sulfurique une coloration jaune, puis verte, et rien avec l'acide chlorhydrique, si elle est très pure. Son sulfate est insoluble dans l'eau.

II[E] PARTIE

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE

—

CHAPITRE PREMIER

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'EMPOISONNEMENT PAR LES VARAIRES ET LEURS ALCALOÏDES ; ÉTUDE DE L'ACTION TOXIQUE

Nous allons passer en revue les caractères principaux et les symptômes constants de l'empoisonnement par les varaires ou leurs alcaloïdes chez l'homme et quelques animaux.

Chapuis (1) dit qu'on n'a pas observé de cas d'empoisonnement par la vératrine suivi de mort ; on peut cependant en trouver deux ; ils ont été observés par Nivet et Giraud sur deux hommes empoisonnés par leur sœur : « la mort fut précédée de défaillances, de syncopes, le pouls était devenu imperceptible. »

Cette description des phénomènes observés est loin d'être complète, aussi prendrons-nous un autre exemple dans lequel les accidents ne furent pas mortels. Nous citerons ensuite les relations assez longues, mais très nettes, de trois cas d'empoisonnement par les trois principaux varaires, le *Veratrum album,* le *Veratrum viride* et la cévadille (*Veratrum officinale*) : en les comparant entre eux et avec le premier, nous pourrons déjà nous faire une idée générale de l'action des alcaloïdes qui accom-

(1) *Précis de toxicologie*, 1882.

pagnent la vératrine et conclure à la prédominance toxique de celle-ci : ces premières notions seront complétées par nos expériences.

Taylor (1) cite un cas communiqué par Callaway dans lequel une dose très faible de vératrine (0gr0033) détermina chez une malade des accidents sérieux. Voici l'observation ; le travail de comparaison que nous devons faire nous oblige à la citer tout entière, ainsi que les suivantes :

« Un médecin prescrivit, dans un but thérapeutique, un grain de vératrine divisé en 50 pilules et ordonna d'en prendre trois en une fois. Peu après que la dose eut été absorbée, la malade fut trouvée insensible, la surface de la peau froide, le pouls fuyant et avec tous les symptômes d'une mort prochaine. Elle resta quelques heures dans cet état, mais guérit à la fin. En supposant que le remède eût été mélangé et les pilules divisées également, il n'avait été pris que $^1/_{16}$ de grain. »

Nous remarquons déjà le refroidissement et la faiblesse de l'impulsion cardiaque.

Empoisonnement par la poudre de vératre blanc. — Guérison.

« Un tailleur, sa femme et ses ouvriers, ayant mangé de la soupe qu'on avait poivrée avec de la poudre de vératre blanc en place de poivre, furent pris, bientôt après, d'un froid général, d'une sueur glacée, d'une faiblesse extrême. Ils étaient insensibles, et leur pouls à peine appréciable. Au bout de deux heures, l'aîné des enfants, âgé de moins de quatre ans, vomit copieusement avec des efforts considérables, et bientôt après aussi les autres individus. Vicat leur fit prendre une grande quantité d'eau tiède avec de l'huile, et, peu de temps après, du thé de mauve miellé. Grand soulagement et rétablissement complet (2). »

Encore ici les phénomènes dominants sont le refroidissement général, la faiblesse du pouls et le vomissement, dont l'absence, dans le premier cas, est assez extraordinaire.

(1) Taylor, *Médecine légale ;* traduct. du Dr Coutagne.
(2) Orfila, *Toxicologie.*

Empoisonnement par la cévadille. — Guérison.

« Une femme atteinte d'une fièvre intermittente prit, par inadvertance, 8 grammes et même plus de cévadille mêlée avec le quinquina. Deux heures après, douleurs atroces, convulsions très violentes, suivies de malaise, de tremblements spasmodiques graves, peau froide, pas de pouls, yeux tournés, visage pâle, couvert d'une sueur froide; ventre très distendu. On administra un émétique. Vomissement d'une bonne partie du poison. Les boissons lactées, ainsi que les lavements réitérés, calmèrent en douze heures les douleurs abdominales, dissipèrent la tuméfaction du ventre, amendèrent les convulsions et les tremblements spasmodiques. Le pouls reparut, la respiration devint naturelle, et la malade fut à la fois guérie de ces accidents et de sa fièvre. » (Bréra.)

La physionomie générale est encore la même et on remarque le refroidissement de la peau, la disparition du pouls, les vomissements et en plus quelques tremblements musculaires. Nous retrouverons ces symptômes dans le cas suivant d'empoisonnement par le *Veratrum viride*, ce qui suffirait pour faire admettre dans ce végétal la présence de la vératrine, niée par quelques chimistes.

Le docteur Edwards fut appelé, le 12 décembre 1862, auprès d'un chimiste qui, pour expérimenter cette substance, avait pris 1^{gr}70 de teinture de *Veratrum viride* ou varaire vert, appelé quelquefois à tort Ellébore vert. Il trouva le malade en proie à des vomissements incessants, avec douleur très vive à l'épigastre, les traits tirés, la peau glacée et couverte de sueur, le pouls presque nul: 45 gr. d'eau-de-vie sont rejetés, le malade est réchauffé et le pouls revient à 44 pulsat. Une potion éthérée n'arrête pas les vomissements; au bout d'un moment, 2 onces d'eau-de-vie sont tolérées par l'estomac.

A plusieurs reprises, les accidents recommencèrent, mais le lendemain la guérison était complète, et le sujet en expérience racontait qu'après avoir

lu le livre de Pereyra (1) et avoir vu le docteur Mead prescrire deux cuillerées à café de teinture d'ellébore noir, il avait cru pouvoir prendre une cuillerée à café de teinture d'ellébore vert d'Amérique.

Cette observation présente d'abord un tableau fidèle de la physionomie générale de l'intoxication par les corps dont nous nous occupons, et ensuite un exemple frappant des accidents qui peuvent résulter de la confusion de noms établie entre les ellébores vrais et les vératres. Cette synonimie ne fait que créer un danger et n'a absolument aucune raison d'être. Pourquoi, en effet, donner le même nom à des plantes aussi différentes et avoir deux ellébores blancs, l'un l'*Elleborus albus*, l'autre le *Veratrum album*; deux ellébores verts, l'*Elleborus viridis* et le *Veratrum viride;* deux ellébores noirs, l'*Elleborus niger* et le *Veratrum nigrum?*

Le varaire blanc est presque toujours désigné sous le nom d'ellébore, et cependant les différences entre ces végétaux sont capitales. Les ellébores vrais appartiennent à la tribu des Elléborées, famille des Renonculacées (Dicotylédones) ; les varaires, au groupe des Vératrées, famille des Colchicacées (Monocotylédones) ; botaniquement, ces plantes ne peuvent donc guère être plus éloignées. Si l'on examine leurs produits respectifs au point de vue chimique, on voit que les ellébores donnent des glucosides (2), et les varaires des alcaloïdes.

Enfin, au point de vue physiologique, il n'y a pas entre les corps provenant des Renonculacées et des Colchicacées des ressemblances aussi nettes qu'on l'a cru tout d'abord. Suivant Gubler, l'aconitine, la vératrine, la delphine, l'anémonine, la sabadilline et la colchicine formeraient une série comparable à celle de la strychnine, de la brucine, de l'igazurine et de la picrotoxine (3). Or, il existe des différences assez considérables entre ces produits

(1) *The elements of materia medica and therapeutic*; *third edition*, v. II, part. II, p. 2164, 1853.

(2) Husemann et Marmé, *Bull. Soc. chimique*, 1866.

(3) La picrotoxine ne peut être rangée avec les alcaloïdes des Strychnos, d'abord parce qu'elle fonctionne comme acide, et en second lieu parce que Glover et Vulpian admettent comme démontrée son action sur le bulbe, mais non sur la moelle. Ce dernier termine l'étude physiologique de ce corps en disant que « l'action convulsivante de la picrotoxine diffère notablement de celle de la strychnine. »

pour ne pouvoir les ranger dans une même série : ceux fournis par les Renonculacées sont des glucosides (1) ou paraissent se comporter comme tels. Ceux qui viennent des Colchicacées doivent encore être rangés parmi les alcaloïdes ; les premiers portent surtout leur action sur le système nerveux (2), les seconds plus spécialement sur les muscles.

Aussi, en voulant comparer ces corps entr'eux, il faudrait, croyons-nous, en former deux groupes, et on aurait alors trois séries comparables, que nous avons essayé de compléter en classant ces corps d'après leur puissance toxique :

Strychnine, igazurine, brucine ;

Aconitine, delphine, anémonine, elléborine, napelline ;

Colchicine, vératrine, sabadilline, sabatrine, jervine.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons déjà, par la simple comparaison des cas rapportés par Taylor, Orfila, Bréra et Edwards, trouver une analogie très-nette entre les empoisonnements par la vératrine et les divers varaires. Les vomissements sont notés dans deux observations ; s'ils ont manqué dans les deux autres cela tient probablement, dans un cas (Taylor), à la très-faible dose de vératrine absorbée, en général insuffisante pour amener des accidents, et dans le dernier cas (Edwards), à la moindre action du vératre vert sur l'appareil digestif, qui, comme nous l'avons vu, est peu marquée. Tous les autres symptômes à faible dose sont identiques et se sont manifestés avec une intensité à peu près égale : le refroidissement général, les sueurs glacées, la faiblesse ou la disparition complète du pouls radial, observées d'une façon constante, permettent d'affirmer la présence d'un principe toxique commun à tous les varaires, ce que nous avons démontré dans la partie chimique, et en second lieu, sa prédominance toxique sur les autres alcaloïdes qui l'accompagnent, puisque ces derniers varient d'un varaire à l'autre et que tous les empoisonnements se ressemblent.

(1) Groves, Williams et Wright, *Rapport sur la Chimie des alcaloïdes de l'aconit*, *The pharmaceutical Journal*, sept. 1877. — Husemann et Marmé, *Bull. Soc. chimique*, 1866.

(2) Duquesnel et Gréhant, *Acad. des sciences*, 1871. — Laborde et Duquesnel, *Des aconits et de l'aconitine*, 1882. — Rabuteau, *Recherches sur la delphine; C. r. et m. Soc. biologie.*, 1874.

Ces conclusions, auxquelles nous a conduit l'observation pure, seront confirmées et complétées par l'expérimentation. Nous allons donc étudier l'action toxique des alcaloïdes des varaires sur divers représentants de l'échelle zoologique (chien, cobaye, lapin, pigeon, grenouille, escargot), en commençant par la vératrine.

On n'a décrit jusqu'ici qu'une seule variété d'empoisonnement vératrinique ; nous nous croyons autorisé à en admettre trois : cette distinction est fondée sur les phénomènes tout différents et les causes de la mort, différentes aussi, que l'on observe, suivant que l'animal meurt *très-vite, vite* ou *lentement*. Nous expliquerons de cette façon les résultats contradictoires auxquels sont arrivés des expérimenteurs de grand mérite, tels que Gebhort, Faivre et Leblanc, de Bezold et Hirt, Prévost, Kölliker, Péchollier. Les expériences qui suivent démontrent qu'avec des doses très-fortes et surtout très-rapidement absorbées l'animal meurt par arrêt du cœur ; avec des doses fortes un peu moins rapidement absorbées, par arrêt de la respiration déterminant une asphyxie rapide ; tandis qu'avec des doses plus faibles que les précédentes et surtout avec une absorption plus lente, la mort arrive par difficulté de la respiration amenant une asphyxie progressive.

Pour avoir une action très-rapide, il faut qu'en très-peu de temps il pénètre dans le sang du sujet en expérimentation une quantité de poison considérable : le meilleur moyen pour arriver à ce résultat est l'injection intra-veineuse, qui permet de faire pénétrer instantanément une substance dans l'économie. Cette méthode présente cependant deux inconvénients : le premier est le danger de l'introduction de l'air dans les veines, il suffit de quelques précautions pour l'éviter, et le second, l'action topique spéciale que le toxique peut exercer sur l'endocarde et qu'il faut éliminer ; on se met à l'abri de cette dernière cause d'erreur, d'abord en choisissant une veine éloignée du cœur et surtout en faisant lentement l'injection, de façon que le liquide injecté soit dilué dans une grande quantité de sang. Inutile d'ajouter que toutes ces précautions ont été prises de façon à arriver à des résultats certains par cette méthode.

Par injection trachéale nous avons obtenu une absorption plus lente

que par l'injection dans les veines, mais beaucoup plus rapide que par injection hypodermique. Les expériences de Gohier et de Colin (d'Alfort) sur les chevaux et celles de Ségalas sur les chiens ont démontré depuis longtemps les avantages et l'innocuité de ce procédé. Il a été appliqué, d'ailleurs, par Jousset (de Bellesme) (1) avec un plein succès dans deux cas de fièvre intermittente pernicieuse très grave, et peut-être est appelé à se généraliser surtout dans les formes algides, alors que l'absorption se fait partout avec une extrême lenteur.

Nous n'avons jamais produit l'empoisonnement par ingestion stomacale, l'absorption gastro-intestinale étant excessivement variable : toutes les expériences pour lesquelles nous n'avons pas eu recours à l'injection dans les veines ou dans la trachée ont été faites par la méthode hypodermique, quelquefois par insertion, mais presque toujours par injection sous cutanée. Ici encore il y avait quelques précautions à prendre surtout dans les expériences destinées à rechercher l'action sur le cœur de la grenouille de la vératrine et de la sabadilline après leur passage dans le sang. Étant donné que les liquides fusent jusque très loin sous la peau de la grenouille, si bien qu'injectés sous la peau du ventre ou du dos, ils peuvent très facilement arriver au cœur mis à nu et exercer sur lui une action locale, nous avons eu soin, dans ce cas, de pratiquer l'injection loin de cet organe, à l'extrémité d'une patte, et surtout d'injecter une très faible quantité de liquide en nous servant de solutions assez concentrées.

Expérience I. — *Intoxication foudroyante par injection intra-veineuse. Mort par arrêt du cœur en 4 minutes.*

Chien bull croisé, du poids de 13 kil.

Après avoir mis à nu la veine crurale à son tiers moyen, nous y injectons à 3 h. 30, dans la direction suivie par le sang, 1 gr. de solution de vératrine au 20e, représentant 0gr05 d'alcaloïde.

(1) Jousset. — *De l'injection du chlorhydrate de quinine dans la trachée comme moyen de traitement de la fièvre intermittente pernicieuse ; Comptes-rendus et Mém. Soc. de biologie*, 1874, p. 39.

L'injection est poussée lentement de manière à ce que le mélange avec le sang qui parcourt la veine, s'opère peu à peu. A 3 h. 32 la salivation commence, nous injectons une nouvelle dose égale. Cette seconde injection était terminée depuis une minute quand l'animal fait un premier effort de vomissement, puis un second, tourne la tête et meurt, sans cri ni mouvements, quatre minutes après que le poison a commencé à pénétrer dans le torrent circulatoire.

Il est certain que la mort n'a pas été due à la pénétration de l'air dans les veines ; d'abord parce que nous n'avons pas entendu le cri caractéristique de cet accident, et surtout parce que les effets toxiques (salivation, vomissement) avaient déjà commencé à se montrer quand la mort a eu lieu sous l'influence de la dose énorme de 0,10 de vératrine se trouvant à la fois dans le sang.

Autopsie immédiate. — Poumons, foie et reins normaux.

Cœur. — Les ventricules ne sont pas franchement en systole, mais ne contiennent presque pas de sang. Les oreillettes continuent à se contracter, et il est évident que si l'autopsie avait été différée, les oreillettes continuant à envoyer du sang pendant quelques minutes, on aurait trouvé les ventricules distendus par du sang liquide ou coagulé, suivant le temps écoulé depuis la mort.

Expérience II. — *Intoxication très rapide. — Asphyxie brusque. — Mort en 12 minutes par injection trachéale de 0,03 de vératrine.*

Chien de race indéterminée, du poids de 11^{k}500.

2 h. 25. Injection trachéale de 0,03 de vératrine.

2 h. 26. Salivation.

2 h. 29. Vomissements. — Agitation violente. — Dilatation des pupilles.

2 h. 33. Respiration difficile pendant quelques secondes, puis tout d'un coup immobilité complète du thorax.

2 h. 37. Mort.

Autopsie un quart d'heure après. — Cœur arrêté en diastole et gorgé de sang noir liquide.

Poumons congestionnés. — Ecchymoses sous-pleurales ponctuées.

Foie, reins et ratte nettement congestionnés, surtout le foie.

Expérience III. — *Intoxication lente. — Asphyxie progressive. — Mort en 3 heures par injection hypodermique de 0,04 de vératrine.*

Chienne de chasse, du poids de 15 kilogrammes. — Pouls, 98. Temp. 39,2.

2 h. 1. Injection sous la peau de l'épaule de 0,04 de vératrine.

L'injection est suivie d'une agitation passagère due à la douleur occasionnée par les piqûres et surtout par l'action irritante de la vératrine sur les tissus.

2 h. 5. Mâchonnement, déglutitions réitérées indiquant un commencement de salivation.

2 h. 7. Salivation spumeuse, écume.

2 h. 18. L'animal se lèche les lèvres à plusieurs reprises, signe précurseur du vomissement : on peut d'ailleurs remarquer quelques contractions du diaphragme. Pulsations 126.

2 h. 23. Vomissements faciles d'un liquide filant, presque incolore, puis verdâtre à partir du 4e vomissement.

2 h. 30. Selle solide. Les vomissements deviennent peu à peu plus pénibles.

2 h. 40. Miction.

2 h. 52. Diarrhée. La respiration, facile jusqu'à ce moment, commence à devenir plus lente et plus pénible.

3 h. 5. L'animal tombe sur le flanc, fait quelques mouvements pour se relever à moitié; puis, au bout de peu de temps, retombe et reste étendu sans convulsions.

3 h. 35. Même état ; appelé, il tourne légèrement la tête ; respiration de plus en plus difficile, inspiration normale, mais expiration très pénible avec râle trachéal. Puls. 71. Temp. 37,9.

Mouvements non convulsifs des pattes et de la tête.

4 h. De temps en temps quelques mouvements dans les pattes, qui sont

en général étendues et avec lesquelles l'animal râcle le mur. Il porte plusieurs fois de suite les pattes vers la gueule comme pour en retirer un corps étranger; à ce moment reparaissent quelques efforts de vomissements, qui avaient cessé depuis plus d'une heure.

La pupille est contractée. Puls. 60. Temp. 37,3.

4 h. 15. Mouvements incoordonnés des jambes et de la tête, qui frappe violemment le parquet à plusieurs reprises; mais ces mouvements sont lents, et n'ont rien de convulsif. Cet état persiste jusqu'à la mort.

5 h. 10. Mouvements à peu près continus, mais pas de convulsions.

5 h. 15. Mort.

Autopsie quinze heures après la mort :

Rigidité cadavérique très marquée.

Poumons. — Congestion. — Ecchymoses sous-pleurales assez étendues formant de petites plaques.

Cœur arrêté en diastole et plein de caillots noirs.

Foie. — Congestion. — Vésicule biliaire distendue.

Estomac et intestins. — Muqueuse hypérémiée.

Centres nerveux. — Rien de net.

De ces trois expériences nous concluons que la vératrine peut déterminer la mort de trois façons :

1° Par arrêt du cœur : il faut, dans ce cas, que la dose soit très forte et l'absorption très rapide pour que l'asphyxie n'ait pas le temps de se développer, ou bien qu'on empêche cette asphyxie par la respiration artificielle.

2° Par arrêt complet de la respiration, par asphyxie aussi rapide que dans la pendaison, la strangulation ou la submersion : la dose doit être assez forte pour que les muscles soient paralysés, que le thorax soit immobilisé.

3° Par asphyxie lente : c'est le mode de terminaison le plus fréquent. Ce qui le distingue du second, c'est que l'animal respire mal, mais respire pourtant jusqu'à la fin, et que la mort résulte des troubles lents de la fonction respiratoire amenés non par une paralysie musculaire, mais,

comme nous espérons le démontrer, par les modifications imprimées à la décontractilité des muscles.

Ces deux variétés d'asphyxie peuvent s'observer sur le même animal ; une asphyxie lente peut se terminer par une asphyxie rapide, le thorax s'immobilisant tout d'un coup.

En continuant cette étude, nous aurons soin de faire ressortir l'analogie que présentera chaque cas avec l'un de ces trois types.

Suivant l'ordre zoologique, nous sommes amené à étudier l'intoxication vératrinique tout d'abord chez le lapin et le cobaye. Ces animaux sont très sensibles à l'action de la vératrine ; avec des doses élevées en injection hypodermique on peut amener la mort par asphyxie rapide ou par arrêt du cœur (surtout chez le cobaye) sans recourir aux injections intraveineuses, difficiles à pratiquer à cause du faible calibre des veines éloignées du cœur.

Expérience IV. — *Asphyxie rapide. Mort en dix minutes par injection hypodermique de 0 gr. 01 de vératrine.*

Lapin du poids de 1350 grammes. — Injection sous la peau du dos de 0,01 de vératrine en solution au 50e. Après l'injection l'animal est très peu agité, il paraît plutôt abattu : au bout de 4 minutes, il fait quelques mouvements de déglutition et tombe sur le flanc. La respiration s'embarrasse, puis s'arrête net ; les mouvements du cœur deviennent tumultueux et l'animal meurt 10 minutes après l'injection.

Autopsie une heure après la mort. — Cœur arrêté en diastole et gorgé de sang noir. Poumons et foie congestionnés.

Expérience V. — *Asphyxie lente. Mort en 3 heures (environ) par injection hypodermique de 0,001 de vératrine.*

Lapin de 1250 gr.

8 h. 45. Injection de 0,001 sous la peau du dos. Respirat. 90.

8 h. 46. Agitation.

8 h. 50. Mâchonnement, craquements des dents. Respiration très rapide, impossible à compter, surtout à cause de son irrégularité.

9 h. Déglutitions répétées, la salivation commence ; à plusieurs reprises les pattes sont portées à la bouche comme pour en enlever un corps étranger.

9 h. 10. La marche est devenue difficile, les pattes sont écartées, l'animal porte obliquement sur elles et fait des efforts visibles pour se maintenir en équilibre.

9 h. 15. Déglutitions répétées, mais insuffisantes pour avaler la salive qui s'écoule goutte à goutte. A ce moment, nous avons à plusieurs reprises observé un fait tout particulier, c'était une contraction du diaphragme, suivie d'un saut dans lequel l'animal perdait terre des quatre pieds, mais retombait au même endroit. Nous avons aussi noté ce fait chez le cobaye, mais encore plus accentué et accompagné d'un cri étouffé.

9 h. 20. L'animal tombe sur le flanc sans pouvoir se relever.

Le mâchonnement n'a pas cessé depuis le commencement de l'expérience.

9 h. 25. Il roule plusieurs fois sur lui-même, d'un flanc sur l'autre, avec de grands mouvements désordonnés des pattes et de la tête.

10 h. 30. Toujours même état : les mouvements des pattes sont des mouvements lents qui n'ont rien de convulsif pour le moment; plus tard, nous avons observé quelques convulsions, mais faibles.

10 h. 40. Les mouvements s'accompagnent bientôt d'un tremblement des pattes et de la tête, qui se généralise peu à peu à tout le corps.

10 h. 50. Convulsions généralisées, mais très faibles.

11 h. L'animal est couché sur le flanc. La sensibilité paraît plutôt exagérée que diminuée, une excitation quelconque détermine de grands mouvements des jambes et de la tête.

Trouvé mort à 1 heure.

Autopsie à 1 h. 30. — Poumons, foie, reins congestionnés.

Cœur en diastole rempli de caillots noirs.

Expérience VI. — *Cobaye de 325 gr. Mort en 11 minutes par injection hypodermique de 0,015 de vératrine.*

9 h. 5. Injection sous la peau de la cuisse gauche.
L'animal se débat, crie et secoue la patte injectée.
9 h. 7. Le mâchonnement commence.
9 h. 10. Efforts de vomissement.
9 h. 14. Tombe sur le flanc.
9 h. 16. Mort.
Autopsie. — Cœur vide ; poumons, foie et reins normaux.

Expérience VII. — *Cobaye de 440 gr. Mort en 15 minutes par injection hypodermique de 0,005 de vératrine.*

3 h. 10. Injection de 0,005 millig.
3 h. 12. Mâchonnement.
3 h. 14. L'animal exécute à plusieurs reprises et avec plus d'insistance encore le mouvement que nous avons remarqué chez le lapin précédent ; il porte les pattes de devant non-seulement sur les côtés de la bouche, mais même dans la bouche, comme pour en retirer un corps étranger.
3 h. 15. Salivation, quelques efforts de vomissement qui deviennent de plus en plus forts et finissent par se communiquer à tout le corps.
3 h. 20. L'animal roule plusieurs fois sur le flanc, mais peut se remettre sur le ventre sans pouvoir toutefois se tenir sur ses pattes, qui présentent quelques faibles mouvements convulsifs et sont allongées le long du corps.
3 h. 20. A plusieurs reprises, espèce de saut sans le secours des pattes par détente du corps d'abord raidi, et en même temps cri très-fort.
3 h. 22. Tremblement de tout le corps.
La tête est violemment secouée et par un mouvement brusque frappe de temps en temps la table.

3 h. 25. Mort.

Autopsie à 4 heures. — Les poumons sont normaux, ils sont très-peu congestionnés ; le foie présente une couleur beaucoup plus foncée que d'habitude, la vésicule biliaire est distendue.

Le cœur ne contient qu'une très-faible quantité de sang.

Expérience VIII. — *Intoxication lente. Cobaye de 520 gr. mort en huit heures par injection hypodermique de 0,001 de vératrine.*

9 h. 10. Injection sous la peau du dos.

9 h. 15. Secousses du diaphragme ; l'animal prend une attitude caractéristique, il se ramasse sur lui-même ; le poil est hérissé, la tête baissée.

9 h. 19. Salivation : contractions du diaphragme avec flexion de la tête, vomiturition, issue à plusieurs reprises par la bouche d'un liquide verdâtre ne pouvant venir que de l'estomac. Efforts répétés au moins vingt fois et toujours accompagnés de l'écoulement d'une très-petite quantité du même liquide verdâtre et trouble.

9 h. 50. Les vomiturition s'arrêtent, mais les contractions du diaphragme avec efforts de vomissement persistent.

10 h. La moindre excitation fait pousser des cris violents. Salivation toujours abondante.

10 h. 05. Contractions du diaphragme sans vomissements ni même ouverture de la bouche ; à chacune l'animal lève la tête brusquement et ferme les yeux.

10 h. 35. En essayant de marcher, il tombe sur le flanc et ne peut plus se relever. Il porte à plusieurs reprises les pattes à la bouche. La salivation diminue.

11 h. 10. Quelques mouvements convulsifs de la tête et des pattes. Plus de salivation.

11 h. 45. Il roule tout d'un coup sur le dos, et après avoir agité les pattes pendant un moment, finit par revenir sur le flanc : de temps en temps se produisent quelques mouvements convulsifs, mais faibles.

1 heure. Même état. La sensibilité n'est pas émoussée, il suffit pour

le constater de pincer l'animal, qui immédiatement pousse des cris violents.

Mort à 5 heures.

Autopsie. — Les poumons sont fortement congestionnés ; le cœur est arrêté en diastole et rempli de caillots ; le foie est hypérémié, la vésicule biliaire distendue, les reins un peu plus foncés qu'à l'état normal, la muqueuse stomacale paraît injectée ; la coupe du cerveau montre un pointillé rouge assez net.

Le pigeon est encore plus sensible que le lapin et le cobaye à l'action de la vératrine, 0ᵍ003 suffisent pour amener la mort en quelques minutes.

Expérience IX. — *Pigeon tué en cinq minutes par 0,003 de vératrine.*

8 h. 48. Injection sous la peau du cou.

8 h. 50. Tombe sur le flanc en étendant les ailes. Les pattes sont étendues, la tête présente des mouvements de rotation très-lents, ressemblant plutôt à des contractures qui dureraient un certain temps qu'à des convulsions.

8 h. 53. Mort.

Autopsie. — Le cœur est en systole, rien d'anormal du côté des autres viscères.

Expérience X. — *Pigeon mort en 40 minutes par injection sous la peau de la poitrine de 0ᵍ0015 de vératrine pratiquée à 2 h. 40.*

2 h. 45. Ne peut plus se tenir sur ses pattes, s'accroupit.

3 h. Ne peut que difficilement conserver l'équilibre, même en étant accroupi.

3 h. 15. Tombe sur le flanc en battant des ailes, les pattes sont allongées le long du corps, mouvements de rotation de la tête.

3 h. 25. Mort. Cœur arrêté en diastole.

Tels sont les phénomènes généraux auxquels donne lieu l'empoisonnement par la vératrine chez quelques représentants de l'échelle zoologique ; leur étude nous a permis déjà d'arriver à quelques conclusions relativement au mécanisme par lequel se produisait la mort. L'expérimentation sur la grenouille confirmera ces résultats quant à l'étude toxique, et nous sera d'un grand secours pour l'étude physiologique. Mais auparavant il est nécessaire de constater une fois de plus la très-inégale sensibilité comme réactif physiologique des deux espèces de grenouilles communes, la *Rana temporaria* et la *Rana viridis*. Le professeur Vulpian (1) fut le premier à signaler cette différence, qui est surtout très-nette avec la caféine (Schmiedeberg), la vératrine (Prévost) et les autres alcaloïdes des varaires.

Dans son très-remarquable mémoire sur la vératrine, paru il y a 16 ans, Prévost (2) insiste sur cette particularité comme pouvant quelquefois à elle seule « expliquer les divergences des auteurs qui n'ont pas toujours eu le soin de spécifier sur quelles espèces ils ont fait leurs expériences ». Cette opinion sur l'influence de l'espèce, nous l'étendrons aux doses et aux conditions de milieu. Il est bien évident que deux observateurs, se servant des mêmes doses d'une même substance, administrées de la même façon sur des animaux identiques, dans les mêmes conditions de milieu, doivent fatalement arriver aux mêmes résultats. Si donc on observe des divergences très-considérables entre les divers expérimentateurs qui se sont occupés de l'action de la vératrine, cela doit nécessairement tenir à des changements dans les conditions d'expérimentation, provenant soit de la substance qui souvent n'était pas pure (3), soit d'une différence de doses (c'est le cas le plus fréquent), soit d'une différence dans le mode d'administration, soit de l'expérimentation sur des espèces différentes, soit enfin de variations

(1) Sur la différence entre les grenouilles rousses et les grenouilles vertes sous le rapport des effets produits par les substances toxiques et spécialement par les poisons du cœur (*Bull. de la Soc. philom.*, 1864, p. 94).

(2) Recherches expérimentales relatives à l'action de la vératrine (*Comptes rendus et Mém. Soc. de biologie*, 1807).

(3) Toutes les vératrines du commerce, y compris le *Veratrinum purissimum* d'Allemagne contiennent des quantités variables de sabadilline et de sabatrine.

dans les conditions de milieu. De toutes ces causes, les deux premières jouent certainement le rôle le plus important ; la troisième peut être négligée, puisque tous les expérimentateurs administraient le poison par la méthode hypodermique et très-rarement (Faivre et Leblanc) par ingestion stomacale. Restent les deux dernières, qui ont probablement quelque peu contribué à rendre les résultats encore plus divergents. En effet, donnons à une grenouille rousse et à une grenouille verte la même dose de vératrine, celle-ci sera encore à l'état normal quand l'autre sera en pleine intoxication : le cœur de la *Rana temporaria* pourra être arrêté en systole si la dose a été assez forte, alors que le cœur de la *Rana viridis* pourra battre encore longtemps, et finalement s'arrêtera en diastole pour peu que dure l'empoisonnement.

Les résultats peuvent varier aussi par un changement dans les conditions de milieu ; une grenouille pourra être tuée en été, alors que les échanges sont relativement rapides, par une dose de poison qui, en hiver, aurait été insuffisante pour amener cette terminaison ; cette dernière cause d'erreur fait beaucoup moins varier les résultats que les précédentes, mais cependant elle est assez importante pour que nous ayons cru devoir la signaler.

Cette digression, peut-être un peu longue, était nécessaire pour apprécier les résultats de chacune des expériences qui suivront, et surtout pour les comparer à celles de différents expérimentateurs.

Expérience XI. — *Intoxication rapide. — Mort en 20 minutes. — Grenouille rousse moyenne.*

2 h. 5. Injection sous la peau de la cuisse gauche de 0ᵍ003 de vératrine. Se débat quelques secondes et saute deux fois de suite.

2 h. 8. A peu près inerte.

2 h. 10. Les mouvements de l'appareil hyoïdien ont cessé, résolution complète, la piqûre d'une jambe avec un scalpel n'est suivie d'aucune réaction.

2 h. 20. Même état.

2 h. 25. Ne distinguant plus de soulèvement de la paroi thoracique, nous mettons le cœur à nu et le trouvons arrêté en systole ; il y a encore quelques contractions des oreillettes, qui cessent elles-mêmes au bout d'un quart d'heure.

Expérience XII. — *Intoxication lente. — Rana temporaria, moyenne, 60 respirations.*

8 h. 35. Injection sous la peau de la cuisse de 1/2 mm. de vératrine. Excitation primitive, comme dans le cas précédent.

8 h. 40. Saute plusieurs fois, mouvements normaux, respiration très-rapide.

8 h. 45. Les épingles qui la maintiennent fixée sur la plaque de liége sont enlevées, elle se remet sur le ventre : excitée, elle saute deux fois ; au moment où le saut est achevé et où l'animal arrive sur la table, il se présente un phénomène particulier, observé pour la première fois par Prévost et depuis par presque tous les autres expérimentateurs ; il doit être considéré comme caractéristique de l'intoxication par la vératrine et, on le verra dans la suite, par les autres alcaloïdes des varaires. Les membres postérieurs restent étendus, après que l'animal est arrivé par terre. Ce n'est qu'au bout d'un temps variant de 1|2 seconde à une minute que la flexion se fait.

On a expliqué cette particularité de beaucoup de façons ; nous démontrerons, quand nous aurons à examiner l'action sur les muscles, la vérité de l'explication donnée par Prévost et rejetée par plusieurs expérimentateurs (Pécholier) ; pour le moment, il nous suffit de noter cette extension momentanée comme accident toxique

8 h. 50. Le saut caractéristique se produit à chaque excitation, pourvu qu'elles ne soient pas trop rapprochées.

9 h Même état ; la respiration s'est ralentie ; 42.

9 h. 10. La grenouille excitée saute, pour ainsi dire, sur place ; les membres postérieurs s'étendent bien brusquement, mais la projection en avant n'a pas lieu. Les jambes restent en extension environ une seconde, puis se fléchissent ; 38 respirations.

9 h. 25. L'animal excité ne réalise plus les mouvements de saut ; il rampe, en mettant successivement chaque membre en mouvement.

9 h. 45. Les mouvements sont très-limités ; 20 respirations.

9 h. 50. Résolution à peu près complète, presque plus de respirations.

10 h. Résolution complète, les mouvements de l'appareil hyoïdien sont arrêtés. L'influence d'une excitation même forte ne provoque pas de réaction.

Les pulsations du cœur se voient encore assez bien au soulèvement de la paroi thoracique, mais paraissent peu rapides.

A une heure le cœur est mis à nu et trouvé arrêté en diastole.

Il était, croyons-nous, intéressant de poursuivre l'étude de l'action toxique de la vératrine sur les invertébrés : quoique nos expériences dans cette voie aient été très peu nombreuses, nous citerons les deux suivantes :

Une injection de 1|2 centimètre cube de sol. alcool. de vératrine au 1|50e est faite dans les tissus d'un escargot (*Helix pomatia*); le mollusque rentre dans sa coquille et n'en sort plus. Deux jours après il était en putréfaction.

Pour éliminer les résultats dus à l'alcool, nous avons refait la même expérience avec une solution aqueuse de sabadilline ; le résultat fut le même.

Action toxique de la Sabadilline et de la Sabatrine.

Nos premières expériences furent faites avec diverses sabadillines françaises ou étrangères, qui toutes déterminaient des effets toxiques presque égaux à ceux de la vératrine; nous en citerons deux exemples: celui d'un chien mort en cinq heures, par $0^{gr}06$, et celui d'une grenouille morte en une heure, après une injection de $2^{milligr.}$: la vératrine n'aurait pas amené la mort beaucoup plus vite ; d'ailleurs sa présence dans tous ces produits s'y devinait aisément rien qu'aux éternuements violents et répétés qui accompagnaient presque toutes les pesées. Comme d'autre part les véra-

trines du commerce contiennent toujours des quantités variables de sabadilline et de sabatrine, il s'ensuit que les vératrines et les sabadillines que nous avions, auraient pu à la rigueur porter même étiquette.

En présence de l'impossibilité de se procurer des produits purs, nous mélangeâmes tous ceux que nous avions, puis en séparâmes chaque alcaloïde (1): nous eûmes enfin de la vératrine et de la sabadilline cristallisées et une sabatrine amorphe contenant des traces de sabadilline dont il nous fut impossible de la débarrasser : nous pûmes alors étudier l'action d'une sabadilline et d'une sabatrine qui ne provoquaient plus d'éternuements et dont la puissance toxique avait diminué d'une façon notable.

Nous allons relater quelques-unes des expériences faites avec ces deux substances, en choisissant celles qui paraîtront mettre le mieux en relief les phénomènes toxiques les plus importants.

A part quelques caractères spéciaux un peu moins marqués, et surtout une grande différence dans les doses, nous trouverons la plus grande analogie entre les empoisonnements produits par les trois premiers alcaloïdes des varaires.

Expérience XIII. — *Cobaye de 450gr mort en 2 h. 10 par injection hypodermique de 0,03 de sabadilline.*

1 h. 35. Injection de 0,03 de sabadilline en solution dans l'eau.

L'animal crie, se débat et immédiatement après l'injection porte le museau à l'endroit de la piqûre: après une période d'agitation de cinq minutes il se calme et reste tout à fait immobile, les poils hérissés, la tête basse.

(1) Nous avons traité le mélange à chaud par environ dix fois son poids d'eau additionnée de 1/5 d'acide sulfurique : les trois alcaloïdes se sont transformés en sulfates tous solubles. La vératrine a été précipitée par l'ammoniaque et séparée ; en la reprenant plusieurs fois par l'alcool et évaporant lentement, elle a cristallisé.

La sabadilline et la sabatrine ont été précipitées de la solution par le carbonate de potassium ; la sabatrine a été dissoute par l'éther, qui ne dissout presque pas la sabadilline, et cette dernière par la benzine.

Cet état dure jusqu'à 1 h. 50. A ce moment la salivation, commencée depuis un moment, augmente beaucoup.

2 h. 5. Vomiturition avec cri particulier comme dans l'empoisonnement vératrinique.

2 h. 40. L'animal roule sur le flanc, la respiration commence à devenir difficile.

3 h. 30. Quelques convulsions dues probablement aux progrès de l'asphyxie.

3 h. 45. Mort.

Autopsie. — Cœur en diastole. Foie manifestement hypérémié, la vésicule biliaire est distendue. La muqueuse stomacale est injectée.

Expérience XIV. — *Grenouille rousse, moyenne. Arrêt du cœur en systole.*

4 h. 50. Injection de 0gr02 de sabadilline en solution aqueuse au $^1/_{200}$.

L'injection est suivie d'un cri et d'une excitation au moins aussi marquée qu'avec la vératrine.

4 h. 55. Mouvements violents pour se dégager des épingles qui la tiennent fixée sur la table.

5 h. Excitée, saute difficilement, les jambes restent en extension.

5 h. 10. Presque inexcitable.

5 h. 25. Excitée, ne saute pas, fléchit à peine un peu la tête.

5 h. 30. Bâillements répétés.

5 h. 40. Paralysie complète, respiration arrêtée.

6 h. 30. Cœur arrêté en systole.

Expérience XV. — *Grenouille rousse, moyenne.*

3 h. 15. Inject. 0,0055 de sabadilline.

Pousse un cri très fort, se débat.

3 h. 16. Encore très alerte.

3 h. 18. Agit alors ; efforts pour se dégager des épingles qui la fixent.

3 h. 22. Excitée, saute deux fois, extension des jambes tout à fait caractéristique ; excitée de nouveau, rampe.

3 h. 24. Excitée, saute sur place.

3 h. 25. Excitée plusieurs fois, ne remue pas ; enfin, se décide à sauter ; les jambes étant étendues depuis un moment même très court, le moindre effort les fléchit ; si on essaie de les fléchir immédiatement après le saut, la résistance est suffisante pour déplacer le corps de la grenouille.

3 h. 30. Renversée sur le dos, ne se remet que difficilement sur le ventre.

3 h. 40. Un coup porté sur le dos amène l'extension des membres postérieurs, qui ne fléchissent qu'au bout de trois secondes en moyenne.

Si, dès que l'extension a eu lieu, on essaie de fléchir la jambe, on pousse la grenouille, et la jambe reste raide ; mais au bout d'un temps très court, on peut la fléchir très facilement.

4 h. Ce phénomène devient de moins en moins marqué, les muscles commencent à se paralyser.

5 h. Résolution complète.

Morte le lendemain. — Cœur arrêté en diastole.

Ces experiences renouvelées avec la sabatrine ont donné des résultats très-analogues ; nous n'en citerons qu'une.

Expérience XVI. — *Grosse grenouille rousse.*

8 h. 20. Injection de 0^{gr}02 de sabatrine, amenant les effets d'excitation déjà observés. 56 puls.

8 h. 30. Saut caractéristique, les jambes restent en extension.

Cette phase particulière de l'empoisonnement dans cette expérience, comme dans d'autres nombreuses que nous avons faites en variant les doses, nous a paru moins marquée qu'avec la vératrine et la sabadilline.

9 h. Paralysie à peu près complète.

L'animal ne réagit plus, les mouvements respiratoires sont arrêtés

depuis longtemps ; les mouvements du cœur se voient, au contraire, assez bien.

10 h. Même état. Le cœur est mis à nu et donne 20 pulsations par minute.

10 h. 30. 15 pulsations.

A 1 heure, le cœur est arrêté en diastole, mais sans être distendu, il contient peu de sang.

De la comparaison de ces quelques expériences avec d'autres qui leur ressemblent trop pour les citer, nous pouvons conclure que la sabadilline et la sabatrine ont une action analogue à celle de la vératrine, mais non égale : la sabadilline serait environ douze fois moins active, et la sabatrine un peu moins encore. Leur puissance respective pourrait être représentée par les nombres 100, 8 et 6.

Action toxique de la Jervine.

Il est facile d'avoir de la jervine pure, étant donné l'insolubilité de son sulfate. En refaisant avec cet alcaloïde, qui n'avait pas encore été étudié, les expériences faites avec la vératrine, nous avons trouvé une différence dans les doses toxiques au moins aussi considérable qu'entre la vératrine et la sabatrine. Nous n'en relaterons que quelques-uns, car à part la grande différence de dose, elles ressemblent beaucoup à celles déjà citées.

Expérience XVII. — *Lapin du poids de 1450 gr.*

2 h. 10. Injection de 0,02 de jervine sous la peau du dos. Excitation initiale ordinaire.

2 h. 15. Mâchonnements, déglutitions répétées.

2 h. 25. La salive s'écoule goutte à goutte.

L'animal secoue la tête à chaque déglutition.

2 h. 40. Tremblement des jambes d'abord, se généralisant ensuite à tout le corps.

2 h. 50. Ne peut plus se tenir sur ses jambes : les postérieures sont allongées de côté et les antérieures écartées.

Quelques secousses convulsives dans tout le corps.

3 h. 20. Tombe sur le flanc, les mouvements convulsifs continuent, marqués surtout pour les muscles de la tête.

4 h. L'état est toujours le même, la respiration, qui était devenue peu à peu et de plus en plus difficile, est maintenant très pénible.

4 h. 15. Mort.

Le foie, les poumons et les reins sont congestionnés. Le cœur est en diastole et gorgé de sang noir.

Expérience XVIII. — *Pigeon mort en cinq heures par injection de 0gr025 de Jervine.*

8 h. 20. Injection.

8 h. 35. La marche devient difficile l'animal piétine, presque sans avancer.

8 h. 45. Il s'accroupit et reste ainsi dans l'immobilité la plus complète ; il est tout ramassé sur lui-même, les plumes sont hérissées.

9 h. En l'obligeant à changer de place, on voit que la marche devient de plus en plus difficile.

9 h. 10. Il ne peut plus se tenir sur ses jambes.

9 h. 40. Tombe sur le flanc et reste dans cette position en battant des ailes à la moindre excitation.

Mouvements lents des pattes, des ailes et de la tête.

L'état est à peu près le même à une heure ; les mouvements sont cependant moins forts.

1 h. 50. Mort.

Expérience XIX. — *Grenouille rousse, moyenne.*

3 h. 31. Injection sous la peau du dos de 0gr01 de jervine en solution alcoolique à 1/100.

4 h. Excitée, elle saute en présentant l'extension momentanée des jambes tout à fait caractéristique.

4 h. 20. Placée dans un bocal à moitié plein d'eau, elle flotte tout d'abord sans mouvement, puis au bout d'un moment, elle fait quelques mouvements de natation tout à fait incomplets, en ce sens que la flexion des jambes ne se fait qu'à moitié ; mais l'extension est brusque et dure un certain temps.

4 h. 30. Elle est sortie de l'eau et placée sur la table : la paralysie est complète, une excitation même forte ne détermine pas de mouvement.

Le lendemain matin elle était morte, et le cœur était arrêté en diastole.

Détermination des doses toxiques (moyennes générales).

Cette détermination est, pour ainsi dire, déjà faite ; il suffit de résumer les résultats de chaque expérience et de prendre la moyenne. En opérant sur un total de 68 expériences suivies de mort, nous avons obtenu le tableau suivant, qui donne une idée des doses toxiques, quelque variables qu'elles puissent être, d'une espèce à l'autre et chez la même espèce, suivant le mode d'administration et les conditions de milieu.

Doses mortelles moyennes par injection sous la peau.

	Vératrine	Sabadilline	Sabatrine	Jervine
Chien	0,04	»	»	»
Lapin	0,001	0,01	0,015	0,02
Cobaye	0,008	0,01	0,015	0,02
Pigeon	0,001	0,01	0,01	0,015
Grenouille . . .	0,001	0,01	0,015	0,002

On peut donc, en prenant de nouveau la moyenne de tous ces nombres et représentant par 100 la puissance toxique de la vératrine, représenter par 8, 6 et 5 le pouvoir toxique de la sabadilline, de la sabatrine et de la jervine.

CHAPITRE II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les résultats des autopsies sont consignés à la suite de chaque expérience, mais il est nécessaire de donner une idée de l'ensemble des diverses altérations observées, et d'en déterminer la fréquence.

Poumons. — Toutes les fois que l'intoxication n'était pas foudroyante, nous avons trouvé une congestion pulmonaire plus ou moins accentuée, avec écume bronchique. En un mot, les poumons offraient l'aspect qu'ils ont dans l'asphyxie. Très souvent il existait des ecchymoses sous-pleurales identiques à celles observées dans la mort par strangulation ou pendaison.

Quelquefois cependant les ecchymoses étaient plus étendues (Exp. III); nous avons cru remarquer qu'elles correspondaient toujours à une mort beaucoup plus lente ; il n'y a rien d'étonnant à ce que l'asphyxie ayant été plus longue, les lésions soient plus accentuées.

Chez la grenouille, les sacs pulmonaires sont dilatés (Pécholier et Redier). Nous avons constaté que cette dilatation ne persistait pas après la mort sur un poumon mis à nu.

Pour le cœur, voici ce que nous avons observé.

Chez le chien. Si l'animal meurt par arrêt de cet organe, en faisant l'autopsie immédiate, on trouve les ventricules vides (Exp. I); mais comme nous l'avons fait remarquer, pour peu qu'on tarde, les oreillettes, qui se contractent encore, les auront remplis de sang rouge à gauche, noir à droite. Si, au contraire, la mort se produit par asphyxie, soit lente, soit rapide, on trouve toujours les deux ventricules gorgés de sang noir liquide ou de caillots, suivant le temps écoulé depuis la mort.

Chez le lapin, le cobaye et le pigeon, le cœur était presque toujours en diastole, ces animaux étant presque toujours morts à la suite d'une as-

phyxie plus ou moins rapide, et très rarement par action toxique sur le cœur avant que l'asphyxie ne fût complète.

Chez la grenouille, Prévost a constaté l'arrêt en systole, Pécholier et Redier le nient et disent n'avoir jamais observé que l'arrêt en diastole. C'est encore une question de dose ; ce qui nous paraît résulter de nos recherches, c'est que le cœur s'arrête en systole si la mort est rapide, et en diastole, si elle est lente.

Foie. — Le foie, chez tous les mammifères empoisonnés, nous a paru hypérémié, et la couleur de ce viscère plus foncée qu'à l'état normal. La vésicule biliaire était toujours pleine et même quelquefois distendue, ce qui doit être attribué à l'action irritante du poison sur tout l'appareil digestif, même en injection sous la peau, et peut-être aussi en partie aux efforts respiratoires faits par l'animal, efforts pouvant faciliter l'arrivée de la bile dans la vésicule.

Les reins et la rate étaient également congestionnés ; il en était de même de l'estomac et de l'intestin, dont les muqueuses étaient plus rouges qu'à l'état normal.

Centres nerveux. — Nos recherches dans cette voie ne nous ont donné aucun résultat précis : quelquefois nous avons observé, à la coupe, un pointillé rouge qui, d'ailleurs, était loin d'être constant.

CHAPITRE III

RECHERCHE DU POISON

Nous exposerons d'abord les recherches que nous avons faites sur quelques liquides et viscères de l'organisme.

Sang. — Il semble évident, *à priori*, que la vératrine doit se trouver dans le sang d'un animal intoxiqué, pendant sa vie et après sa mort.

Quelque évident que ce fait puisse paraître, certains expérimentateurs ont essayé de démontrer le contraire: Vervières, ayant injecté du sang de chien vératrinisé à un autre chien, n'observa chez ce dernier aucun phénomène toxique. Gebhort refit la même expérience, et arrivant au même résultat, en conclut un peu trop vite que le sang ne renfermait pas de vératrine. La solution de ce problème physiologique était plus difficile que ne le croyaient Vervières et Gebhort : le professeur Vulpian, en faisant passer par un mécanisme assez délicat le sang d'un chien strychnisé dans les vaisseaux d'un second chien, a vu les deux animaux également intoxiqués ; Laborde a repris avec l'aconitine l'expérience de Vulpian et n'est arrivé à aucun résultat précis.

Nous n'avons pas essayé de réaliser une expérience aussi difficile, et croyons cependant être arrivé à démontrer la présence de la vératrine dans le sang, au moyen d'un réactif physiologique.

Nous avons pris 4 grenouilles de même espèce et à peu près de même grosseur que nous désignerons par les N^os^ 1, 2, 3 et 4. Une injection de 0,005 de vératrine a été faite à la grenouille N° 1 ; au bout de 15 minutes, alors que la paralysie était complète, le cœur a été mis à nu, et nous y avons puisé en plusieurs fois, par piqûre de la paroi avec la seringue de Pravaz, un quart de cent. cube de sang, qui a été injecté à la grenouille N° 2. Une heure après, cette dernière présentait les symptômes caractéristiques de l'intoxication vératrinique (extension des jambes après le saut, puis, plus tard le saut étant devenu impossible, reptation). Quoique ces phénomènes fussent tout à fait typiques, nous avons cru devoir faire une expérience comparative, et un quart de cent. cube de sang de la grenouille N° 3 a été injecté à la grenouille N° 4, qui n'a présenté absolument aucun phénomène anormal.

Ainsi se trouvait physiologiquement démontrée la présence de la vératrine dans le sang, restait à l'y déceler par les réactifs chimiques, ce qui avait déjà été fait par Masing, sous la direction de Dragendorff. Pour cela, nous avons simplement traité dans une grande éprouvette par son volume d'éther 200 gr. de sang (caillots soigneusement écrasés) d'un chien mort à la suite de l'injection de 0,05 de vératrine. L'éther décanté a été

évaporé et le résidu, n'étant pas coloré, nous a donné de suite les réactions caractérisques de la véridine, l'un des principes constituants de la vératrine, avec les acides sulfurique et chlorhydrique.

La présence de la vératrine dans l'urine a été démontrée physiologiquement par Prévost et chimiquement par Masing ; l'urine en contient beaucoup plus que le sang. Nous l'y avons trouvée sans difficulté aussi bien chimiquement que physiologiquement en évaporant l'urine des mammifères intoxiqués et empoisonnant des grenouilles avec le résidu placé sous la peau.

Nous l'avons ensuite cherchée, mais inutilement, dans différents viscères (poumon, cœur, foie) et dans le cerveau. Dragendorff l'a trouvée dans les liquides de l'estomac.

Quant aux autres alcaloïdes, nous n'avons fait qu'un seul essai fructueux, relatif à la présence de la sabadilline dans l'urine ; nous n'avons pu la caractériser dans le sang, ni chimiquement, ni physiologiquement ; cet alcaloïde étant beaucoup moins toxique que la vératrine, il n'y a rien d'étonnant que l'injection du sang de grenouille intoxiqué à une autre grenouille ne nous ait donné aucun résultat.

On devra donc chercher les alcaloïdes des varaires surtout dans les matières vomies, dans les liquides de l'estomac, dans l'urine et dans le sang : on pourrait peut être se servir des quelques réactions que nous avons utilisées pour la purification de nos alcaloïdes.

Nous avons pu séparer d'un mélange de vératrine de commerce et de teinture de varaire blanc, la véridine, la vératroïdine, la sabadilline, la jervine et la sabatrine, cette dernière mélangée d'un peu de sabadilline. D'ailleurs, ces trois dernières substances ne pouvant être administrées seules dans un but criminel, la présence de l'une seule d'entr'elles suffira pour indiquer, d'une façon probable, à quelle espèce de varaire est dû l'empoisonnement (1).

(1) Les vératrines du commerce contenant de la sabadilline et de la sabatrine, il sera difficile de distinguer de cette façon l'empoisonnement par la cévadille de celui produit par la vératrine. Pour les autres varaires, la séparation de la jervine tranchera la question.

En traitant par l'éther, on sépare du premier coup la véridine, la sabatrine et la jervine de la vératroïdine et de la sabadilline, qui sont insolubles.

La solution éthérique décantée est évaporée dans le vide ou dans un courant d'air et le résidu traité par de l'eau acidulée par 1|5 de son poids d'acide sulfurique. Les sulfates de véridine et de sabatrine avec des traces de sulfate de sabadilline se dissolvent, la jervine reste, son sulfate étant insoluble. Pour la purifier, on peut la traiter par l'ammoniaque, la reprendre par éther, puis évaporer et traiter le résidu par l'acide acétique, l'acétate de jervine étant soluble dans l'eau; d'où quelques gouttes d'ammoniaque précipiteront l'alcaloïde.

La solution contenant les sulfates de véridine et de sabatrine est traitée par l'ammoniaque, qui précipite la véridine, et la sabatrine reste en solution.

Si l'on veut obtenir la vératroïdine et la sabadilline, on traitera par l'alcool le résidu insoluble dans l'éther; les deux alcaloïdes seront comme précédemment transformés en sulfates, l'ammoniaque précipitera la veratroïdine et laissera la sabadilline en solution.

Les alcaloïdes isolés sont déjà caractérisés par chacune des propriétés qui ont permis de les séparer des autres ; les diverses colorations produites par les acides sulfurique et chlorhydrique confirmeront les résultats obtenus.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT DE L'EMPOISONNEMENT.

Dans l'observation citée par Orfila, nous avons vu Vicat administrer de l'huile dans un cas d'empoisonnement par la cévadille : il y a certainement avantage à lubréfier la muqueuse stomacale et retarder ainsi l'absorption, mais comme l'huile dissout le $^1|_{50}$ de son poids de vératrine (Pettenkoffer), son emploi peut présenter quelques inconvénients.

C'est, croyons-nous, tout ce qui a été essayé pour empêcher l'absorption du poison. Il y a une indication capitale à remplir (ce n'est pas ici la provocation du vomissement, le poison lui-même est un vomitif presque aussi sûr que le tartre stibié ou l'ipéca), c'est la neutralisation de l'acidité du suc gastrique. La vératrine, sitôt arrivée dans l'estomac, commence à se transformer en chlorhydrate ou lactate solubles et par là même très-toxiques ; si on administre de l'ammoniaque ou des carbonates alcalins jusqu'à neutraliser le contenu de l'estomac, la vératrine sera précipitée, et l'absorption sera diminuée dans des proportions énormes.

On pourrait prescrire la potion ammoniacale du Codex, ou 20 gouttes d'ammoniaque dans un verre d'eau à prendre en 2 ou 3 fois, ou le carbonate de soude, ou encore à défaut une eau minérale alcaline, quoique les bicarbonates précipitent lentement la vératrine en solution acide ; l'eau de savon pourrait rendre des services ; il en est de même du lavage de l'estomac.

Une fois l'absorption empêchée ou entravée autant que possible, on devra se préparer à combattre les phénomènes qui menacent la vie, l'arrêt du cœur et l'asphyxie. La médecine dispose d'assez bons moyens pour empêcher l'asphyxie, la respiration artificielle devra être pratiquée, non avec des appareils spéciaux (spirophore), que d'ailleurs l'on n'a jamais sous la main, ni par des méthodes compliquées (Marschall-Hall, Sylvester, Pacini), mais simplement par des pressions discontinues sur la base du thorax. On favorisera ainsi l'expiration qui, comme nous l'avons vu et comme nous l'expliquerons, est la partie la plus difficile de l'acte respiratoire dans l'empoisonnement vératrinique : si l'asphyxie est déjà avancée, on pourra favoriser l'hématose par des inhalations d'oxygène. On est moins bien armé contre l'autre danger, l'arrêt du cœur ; en cas de péril imminent, on aura recours aux injections d'éther, à la cautérisation de la région précordiale et des premiers espaces intercostaux (Marteau de Mayor, thermocautère), et, en désespoir de cause, on pourrait essayer les injections intraveineuses d'ammoniaque, non pour précipiter la vératrine contenue dans le

sang, ce qui n'aurait que des avantages très-hypothétiques, mais simplement comme excitant du cœur (Fitz-Gérald) (1).

Tous ces moyens seront aidés par les frictions, les sinapismes, etc.

Il y a aussi une autre indication assez importante, c'est de favoriser l'élimination du poison : comme elle se fait surtout par les urines, il faudra, dès que le malade ne sera plus en danger immédiat, lui faire avaler en grande quantité de l'eau, destinée à laver l'estomac, et si les vomissements sont arrêtés, à augmenter la diurèse.

Nous croyons que ce dernier symptôme, vomissement, pas plus que la diarrhée, ne devront jamais être traités avant la disparition complète de tous les accidents graves.

(1). Cité par Fonssagrives, *Thérap. appl.*, t. I, p. 326.

IIIe PARTIE

ÉTUDE DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

VÉRATRINE

Nous avons le regret de nous trouver en désaccord sur plusieurs points avec un de nos Maîtres.

Le mémoire de MM. Pécholier et Redier (1), sur l'action physiologique de la vératrine, contient une étude très complète de la marche de la température et de la respiration dans l'intoxication vératrinique. Nos expériences ont pleinement confirmé les résultats obtenus par ces auteurs relativement à l'abaissement de la température, à la diminution du nombre des respirations et à leur difficulté, que nous ne croyons pas devoir expliquer comme eux. Mais il nous est impossible d'admettre l'action primitivement et essentiellement paralysante sur la fibre musculaire : la parésie et la paralysie n'arrivent qu'à la période ultime de l'empoisonnement ; l'action typique de la vératrine sur la fibre musculaire consiste en des changements dans la contraction. Nous admettons pleinement, à ce sujet, les idées de Prévost (2), que nous avons essayé de compléter en expliquant, par ces modifications, les phénomènes les plus caractéristiques de l'empoisonnement.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Nous n'insisterons guère que sur l'action de la vératrine sur la sensibilité, son action sur le cerveau, la moelle et les nerfs moteurs ayant été élucidée depuis longtemps par les expériences capitales de Prévost et de Kolliker.

(1) *Montpellier médical*, mars, avril et mai 1883.
(2) *Comptes rendus et mémoires de la Société de biologie*, 1867.

Cerveau. — La vératrine n'a pas d'action sur le cerveau; tous les auteurs sont d'accord sur ce point, et nous sommes d'autant plus heureux de le constater que plus loin nous ne trouverons que des divergences. Il suffit d'observer un chien en plein empoisonnement pour constater l'intégrité de ses fonctions cérébrales ; si on l'appelle, quelque difficiles que soient les mouvements, il fait effort pour tourner la tête. Prévost a d'ailleurs observé que l'ablation de l'encéphale chez la grenouille ne modifiait en rien l'intoxication.

Moelle. — Ici les divergences commencent, Kolliker croyait d'abord à une excitation de la moelle, de nouvelles expériences le firent renoncer à cette idée. Ollivier et Bergeron et Van Praggs admettent une paralysie de la moelle ; enfin Prévost élucida complétement cette question. Après avoir détruit la moelle sur une grenouille, il observa par l'excitation électrique les contractions spéciales caractéristiques de l'empoisonnement des muscles.

Nerfs moteurs. — Les expériences de Kolliker, puis celles de Prévost, démontrèrent que l'action sur les muscles est indépendante des nerfs. Nous avons refait, après bien d'autres observateurs, les deux expériences de Kolliker : elles nous ont donné les résultats qu'elles avaient donnés à tous, Ollivier et Bergeron exceptés. Celle de Prévost est tout aussi probante : cet habile physiologiste, ayant appliqué une ligature à la région lombaire d'une grenouille, sans y comprendre les nerfs lombaires, mit sous la peau d'une des pattes de devant un peu de vératrine ; les muscles des membres postérieurs furent préservés de l'intoxication et ne présentèrent pas les contractions caractéristiques. Depuis ces expériences, on admet en général que la vératrine n'a pas d'action sur les nerfs, au moins primitive ; mais il n'est nullement démontré qu'aux phases ultimes de l'empoisonnement, comme pour la strychnine, le nerf motteur ne soit pas atteint.

Sensibilité. — Nous n'assayerons pas de faire l'historique des diverses

opinions des auteurs. Même en admettant que la vératrine puisse faire disparaître l'élément douleur dans le rhumatisme aigu et dans certaines affections cardio-vasculaires (Bitot de Bordeaux), il ne s'ensuit pas nécessairement qu'elle ait une action sur la sensibilité, il suffit qu'elle s'adresse à sa cause : tous les médicaments qui, dans ces cas, produisent le même résultat et peut-être d'une façon plus sûre, n'agissent pas nécessairement sur la sensibilité, témoins la digitale et le salicylate de soude. Il n'y a donc pas de preuves cliniques de l'action de la vératrine sur la sensibilité ; restent les preuves expérimentales.

On dit bien qu'on peut marcher sur les pattes d'un chien vératrinisé sans qu'il s'en aperçoive : cela n'est vrai qu'à une période très-avancée de l'intoxication, alors que cette anesthésie peut s'expliquer par l'accumulation de l'acide carbonique dans le sang, bien mieux que par l'action du poison.

Nous avons essayé d'élucider quelque peu cette question par une expérience que nous avons répétée plusieurs fois. — Après avoir sectionné le sciatique sur une grenouille et isolé le bout périférique et le bout central, nous l'avons vératrinisée. Or, l'excitation du bout central a toujours été suivie de contractions dans les muscles du corps, tant que l'excitation du bout périphérique a fait contracter les muscles de la jambe, tant que la fibre musculaire n'a pas été paralysée, tant que l'animal a pu répondre à une excitation. Cette expérience démontre que la sensibilité n'est pas atteinte, au moins jusqu'à la phase de paralysie. A partir de ce moment, l'expérimentation devient beaucoup plus difficile ; nous avons bien essayé de soustraire une partie du corps à l'empoisonnement, afin qu'elle pût donner une réponse à une excitation portée sur un point du corps soumis à l'action toxique, mais la ligature et l'arrêt de la circulation suffisent pour modifier la sensibilité : aussi n'avons-nous jamais pu obtenir des résultats bien nets.

En tous cas, l'expérience précédente permet d'admettre que la vératrine n'abolit pas la sensibilité, au moins dans les deux phases primitives de son action : elle semblerait plutôt l'exagérer que l'émousser.

ACTION SUR LES MUSCLES.

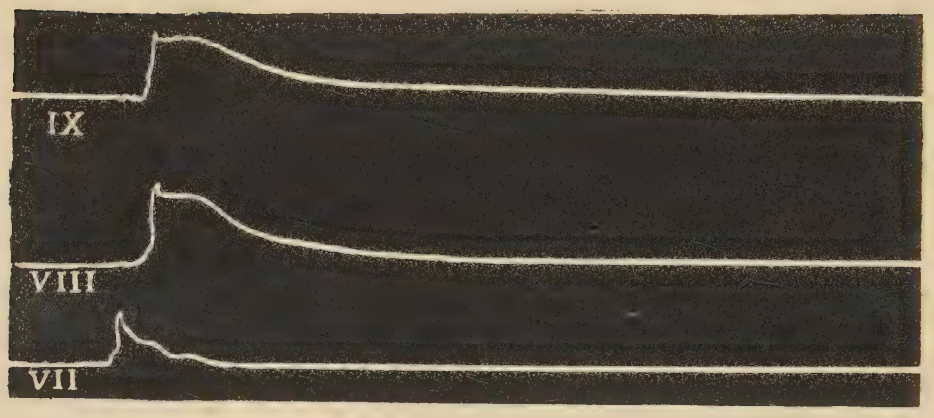
Magendie, Esche, Gebhort, Faivre et Leblanc, Gubler et Kolliker dans son premier mémoire admettent des effets tétaniques ; Ollivier et Bergeron voient une ataxie d'abord, une paralysie ensuite ; MM. Pécholier et Redier ne voient, après une première phase d'excitation, que de la parésie, puis de la paralysie ; Prévost admet, après une phase d'excitation, une phase de contractions spéciales et, comme effet ultime, la paralysie. Nous croyons, contrairement à l'opinion de MM. Pécholier et Redier, ces contractions spéciales de Prévost seules capables d'expliquer tous les faits et, nous essaierons de démontrer leur existence non-seulement chez la grenouille, mais même chez les mammifères pour lesquels Prévost ne l'avait pas notée.

D'après toutes nos expériences, nous admettrons trois phases dans l'empoisonnement vératrinique chez la grenouille : une première phase d'excitation admise par tous les auteurs ; une seconde, que nous appellerons phase des modifications dans la décontractilité des muscles, phase des contractures instantanées ou plutôt des contractures descendantes, et enfin une troisième, la phase de paralysie. Chez les mammifères ces trois phases sont les mêmes, seulement les animaux en expérimentation n'arrivent au 3e degré de l'empoisonnement qu'avec des doses assez fortes pour supprimer presque complétement les deux premiers (Exp. II) ou, en prenant des précautions spéciales, en faisant la respiration artificielle : dans les conditions ordinaires, ils meurent d'asphyxie lente pendant la période des contractures descendantes, sans arriver à la période de paralysie qui pourrait être rangée parmi les phénomènes que Vulpian appelle ultra-toxiques, communs à beaucoup de poisons.

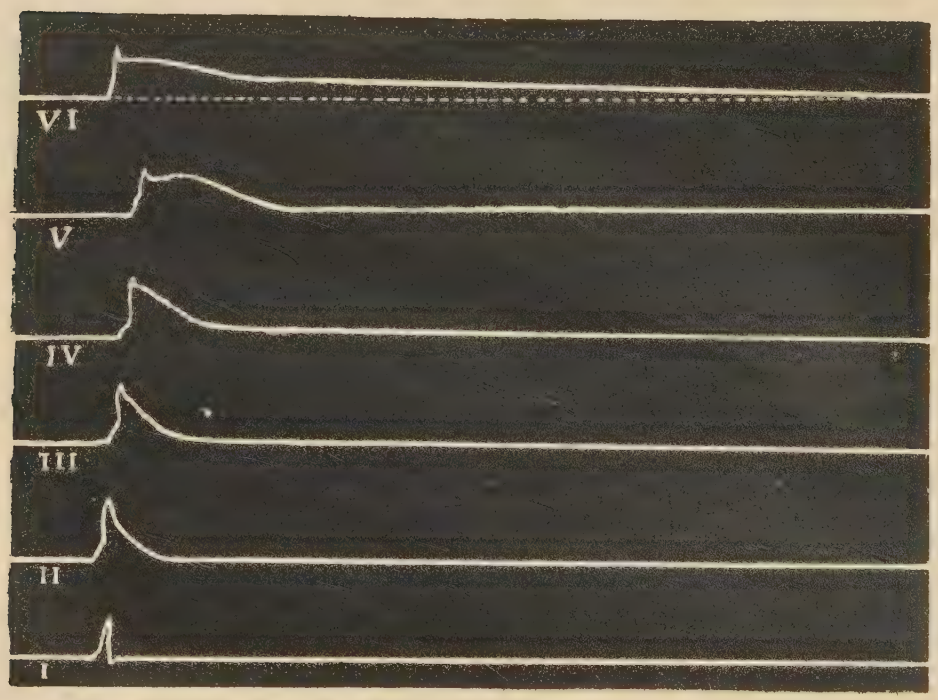
Injectons sous la peau d'une grenouille moyenne $^1/_2$ mm. de vératrine. Elle sera d'abord en proie à une excitation venant de la douleur locale, cette phase se prolongera un certain temps. Sous l'influence du moindre choc, elle sautera plusieurs fois de suite, souvent même, il sera difficile de la rattraper.

TRACÉS MYOGRAPHIQUES (GRENOUILLE)

SABADILLINE



VÉRATRINE



I. Tracé normal. — II-III-IV-V-VI. Action de la vératrine (injection hypodermique). Contraction brusque, décontraction de plus en plus lente à mesure que l'empoisonnement fait des progrès.

VII-VIII-IX. Tracés de l'empoisonnement par la sabadilline en injection hypodermique identiques à ceux obtenus avec la vératrine.

Nota. — Tous ces tracés ont été obtenus avec la pince cardiographique de Marey, fonctionnant comme appareil enregistreur du gonflement musculaire du gastro-cnémien de la grenouille : pour tous, l'excitation a porté sur le muscle, excepté toutefois pour le tracé strychnique. Vitesse 0,25 en une minute.

Si, au bout d'une demi-heure, nous interrogeons de nouveau sa sensibilité et la contractilité de ses muscles, nous trouverons des changements notables : elle aura perdu beaucoup de vivacité, mais cependant, dans la grande majorité des cas, pourra encore sauter ; le phénomène caractéristique présenté par elle, au moment où elle arrivera à terre, est l'extension des jambes. Pour MM. Pécholier et Redier, ce phénomène est expliqué par une parésie des fléchisseurs : nous croyons inadmissible une parésie des muscles fléchisseurs, qui n'existerait pas pour les muscles extenseurs : ces muscles, étant composés de fibres identiques dont chacune reçoit la même quantité de poison, nécessairement doivent se contracter de la même façon.

Comme on ne peut pas admettre la parésie des extenseurs, qui se contractent brusquement, sans retard, on ne peut pas non plus, par conséquent, admettre celle des fléchisseurs. Cette opinion d'un de nos maîtres est fondée sur une expérience que nous croyons incomplète : « Lorsque après un saut convulsif, la grenouille restait les jambes étendues en arrière, il n'y avait pas de raideur réelle et nous pouvions facilement ramener les membres postérieurs dans la flexion. »

Cela est vrai, si l'on pratique la flexion des membres, un moment après la fin du saut ; mais si en prenant l'extrémité de la patte avec une pince, juste au moment où le saut vient de s'accomplir, on essaie de la fléchir, on éprouve une résistance suffisante pour déplacer le corps de la grenouille sans que la jambe se fléchisse ; la flexion n'arrive qu'après un temps très court il est vrai, mais très appréciable ; c'est le temps nécessaire aux fibres des extenseurs pour se décontracter totalement ou au moins partiellement.

Ces effets sont parfaitement expliqués par les tracés ci-contre : nous les avons fait suivre du tracé tétanique d'un muscle strychnisé, afin de faciliter la comparaison.

Dans le tracé fourni par le muscle à l'état normal, la contraction et la décontraction sont toutes deux brusques (Pl. I, tr. I) : si le muscle est intoxiqué par la vératrine ou un des autres alcaloïdes des varaires, la contraction ne change pas, mais la décontraction est extrêmement modifiée.

Au lieu de se faire brusquement, comme dans le tracé I, elle ne se fait que peu à peu, le muscle met un temps variable de une demi-seconde à une minute pour revenir au relâchement complet. Cette contraction descendante se fait, en général, par une courbe régulière (tr. II, III, IV, V et VI), quelquefois elle peut se faire par une ligne tremblée, comme si le muscle revenait au relâchement par une série de décontractions partielles. Souvent aussi, surtout au début de l'empoisonnement musculaire, on voit la contraction commencer brusquement et se terminer lentement (Pl. II, tr. VI); mais dans tous les cas on observe toujours le mécanisme typique de décontraction lente ; même lorsque le muscle commence à ne plus être excitable, qu'il commence à se paralyser (Pl. II, tr. VII), on observe toujours la même ligne de descente très-allongée.

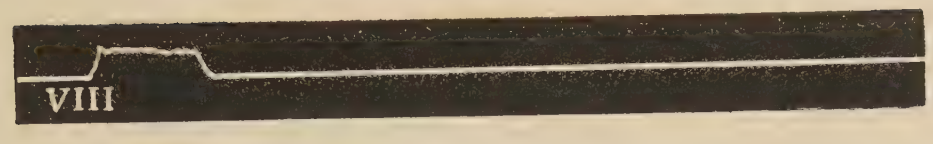
Nous croyons même cette modification dans la décontractilité des muscles seule capable d'expliquer certains phénomènes tout à fait particuliers de l'empoisonnement des mammifères.

Chez le chien empoisonné par des doses de vératrine moyennes, on observe un fait, sur lequel M. Pécholier a eu le mérite d'attirer le premier l'attention : « c'est un rhythme respiratoire opposé à celui de l'œdème de la glotte chez l'homme, c'est-à-dire que l'inspiration est aisée et l'expiration au contraire très-difficile. » Nous avons vu très-nettement cette respiration particulière sur tous les chiens morts d'asphyxie lente à la suite de l'absorption de la vératrine ; mais nous pensons qu'elle est difficile à expliquer par l'action paralysante ou la parésie, admises par MM. Pécholier et Redier ; car, si les muscles qui font mouvoir la cage thoracique étaient plus ou moins paralysés, l'inspiration, qui met en jeu des masses musculaires considérables, serait difficile, tandis que l'expiration, qui se fait presque passivement, serait facile, et on aurait un type respiratoire tout à fait opposé à celui qu'on observe.

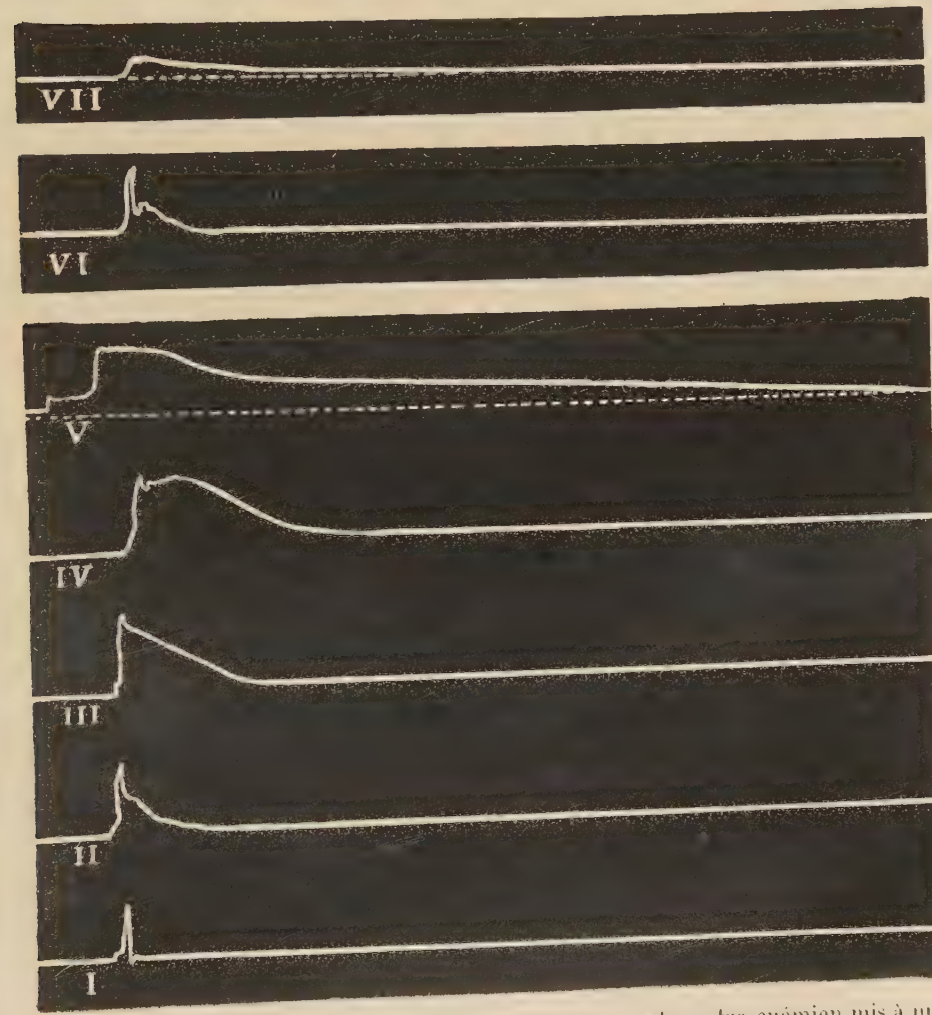
De l'avis de tous les physiologistes, la masse musculaire inspiratrice (diaphragme, muscles inspirateurs) est beaucoup plus considérable que la masse musculaire expiratrice. A l'état normal, lorsque les muscles expirateurs interviennent dans l'expiration forcée, l'action des muscles inspirateurs a cessé, ils sont en plein relâchement. Si dans l'empoisonnement

TRACÉS MYOGRAPHIQUES (GRENOUILLE

STRYCHNINE



SABADILLINE



I. Tracé normal. — 0,02 de sabadilline sont déposés sur le gastro-cuémien mis à nu. La contraction commence à se modifier au bout de cinq minutes ; les tracés I, II, III, IV et V ont été pris après, de quart d'heure en quart d'heure.

VI. Modification assez fréquente dans la ligne de descente. La décontraction commence vite, mais ne s'achève que lentement.

VII. Le muscle est très-affaibli, presque paralysé, malgré cela la contraction est brusque et la décontraction lente.

VIII. Tracé tétanique.

par la vératrine la seconde partie de l'acte respiratoire est si difficile, c'est que la contraction des muscles inspirateurs dure un certain temps, ou plutôt c'est que leur décontractilité se fait lentement ; il y a donc lutte entre ces muscles et les expirateurs jusqu'au moment où la contracture descendante de la masse inspiratrice est assez affaiblie pour être vaincue par la puissance expiratrice ; alors seulement peut se réaliser l'expiration. De cette lutte résulte la difficulté et la longueur excessive de l'expiration, et ainsi s'explique parfaitement ce rhythme respiratoire tout à fait singulier.

Étant donné l'action considérable de la vératrine sur la fibre musculaire, nous avons essayé de constater si elle serait aussi nette sur d'autres organes de mouvement, et nous avons étudié son action sur les cils vibratiles de la moule commune : dans ce but, sur plusieurs préparations microscopiques (en attendant quelques minutes, afin que les mouvements devenant moins rapides pussent être mieux distingués), nous avons fait passer entre le porte-objet et le couvre-objet une goutte de solution alcoolique de vératrine, tout mouvement a cessé instantanément ; nous étions prêt à admettre une action toxique de l'alcaloïde très-nette, quand l'idée nous vint de recommencer avec de l'alcool sans vératrine : le résultat fut le même. Il fallut modifier l'expérience ; nous plaçâmes alors dans une des valves d'une moule une quantité considérable de vératrine, pouvant être évaluée approximativement au moins à $0^{gr}02$ centigr. Les cils, examinés après un quart d'heure, une demi-heure et une heure, n'avaient rien perdu de leurs mouvements. Cette façon d'opérer laissait encore à désirer, la vératrine étant à peu près insoluble dans l'eau ; nous fîmes un autre essai avec 0,05 de sabadilline toujours sans résultat. Nous avons cependant tenu à exposer ces recherches ne serait-ce que comme exemple des erreurs auxquelles on s'expose en ne pas contrôlant une expérience.

En résumé, la vératrine produit bien des contractions spéciales, des modifications par lesquelles, la contraction restant normale, la décontraction peut se prolonger une demi-minute (1) (ce sont des contractions instanta-

(1) Dans le tracé IV de la planche II la décontraction dure 20 secondes.

nées ou plutôt des contractures descendantes, expression qui nous semble dépeindre le phénomène). Ces contractures descendantes sont démontrées par le tracé de la contraction des muscles et peuvent seules expliquer les phénomènes observés chez la grenouille après le saut et le rhythme respiratoire du chien vératrinisé.

ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS.

La vératrine porte principalement son action sur la sécrétion salivaire et la sécrétion biliaire ; nous ne dirons que quelques mots des sécrétions gastro-intestinale et urinaire.

Dans toutes nos expériences sur les mammifères, nous avons noté la salivation : c'est le premier effet observé, quelle que soit la dose de substance toxique.

Elle s'établit très-vite, souvent en une minute, arrive rapidement à son maximum, puis décroît et disparait quelquefois, mais presque toujours d'une façon passagère, quand se montrent les phénomènes gastro-intestinaux.

L'atropine arrête cet écoulement, comme nous l'avons constaté sur le chien.

La sécrétion biliaire paraît augmentée ; dans toutes nos autopsies, nous avons trouvé la vésicule biliaire distendue : cela est dû probablement, comme nous l'avons déjà fait remarquer, à l'irritation du tube intestinal et à la congestion constante du foie, et peut-être aussi, au moins en partie, aux grands efforts respiratoires exécutés par l'animal, qui, en secouant et pressant le foie, doivent favoriser l'arrivée de la bile dans la vésicule.

La sécrétion gastro-intestinale est certainement augmentée : la diarrhée existe presque toujours, bien que souvent on observe surtout du ténesme.

Quant à la sécrétion et à l'excrétion urinaires, nous n'avons jamais observé de modifications bien nettes ; nous admettrions cependant, comme MM. Pécholier et Redier, plutôt une augmentation qu'une diminution.

Quant à la rétention d'urine et à la dysurie observées par Ollivier et

Bergeron, il est difficile de les admettre; la miction est fréquente et en tout cas n'est jamais difficile.

ACTION SUR LA TEMPÉRATURE ET LA RESPIRATION.

Relativement à la température, nos recherches n'ont fait que confirmer les résultats obtenus par tous les auteurs qui se sont occupés de l'action de la vératrine, et surtout ceux auxquels sont arrivés MM. Pécholier et Redier, qui ont étudié la marche de la température d'une façon beaucoup plus complète que leurs prédécesseurs. Cependant nous devons dire que nous n'avons jamais observé d'abaissement aussi considérable que celui de 4° 6, noté dans une de leurs expériences sur le chien. L'abaissement maximum a été de 3°1 ; dans deux autres cas, la température n'a baissé que de 2°3 et de 1°9.

La marche de la fonction respiratoire a été aussi très-bien étudiée par ces mêmes auteurs ; nous sommes arrivés à des résultats tout à fait analogues aux leurs, et avons obtenu une accélération primitive qui a été, en prenant l'écart maximum, de 38 respirations dans un cas, et dans trois autres de 27, 31 et 34 (1).

A cette accélération succède un ralentissement qui ne fait qu'augmenter, d'une façon plus ou moins régulière, jusqu'à la mort.

D'ailleurs, les modifications de la respiration sont analogues aux modifications de la circulation que nous allons étudier ; avec cette différence toutefois que la respiration ne nous a jamais présenté d'accélération ultime analogue à celle de la circulation. Pl. III, tr. V, VI et VII.

(1) Il était impossible de relater tout au long les 146 expériences que nous avons faites, dont 32 avec des alcaloïdes impurs ; bien entendu nous n'en avons tenu aucun compte. Restent 114 expériences, dont 72 sur des grenouilles, 12 sur des chiens, autant sur des cobayes, 10 sur des lapins et 8 sur des pigeons.

ACTION SUR LA PUPILLE.

Nous ne pouvons conclure à rien de certain quant à l'action de la vératrine ; tantôt, en effet, nous avons observé de la dilatation et tantôt de la contraction.

ACTION SUR LE CŒUR.

Les tracés des planches III et IV font voir toutes les modifications par lesquelles passent les pulsations cardiaques chez le chien et chez la grenouille.

Dans la planche III, sont réunis les tracés cardiographiques d'un chien empoisonné par injection dans la trachée de 0,01 de vératrine : la mort survint en 40 minutes.

Le tracé II a été pris 2 minutes après l'injection, alors que la salivation avait déjà commencé, sans qu'il y ait eu encore d'effort de vomissement : on observe une accélération de 38 pulsations.

Le tracé III a été pris juste avant un vomissement, l'accélération est beaucoup plus forte, mais due, en partie au moins, au malaise nauseux : le pouls était si rapide qu'on ne pouvait arriver à compter les pulsations, le tracé montre qu'il y avait plus de 240 pulsations en une minute.

Après 10 minutes survient le ralentissement, qui était, au moment où a été pris le tracé IV, de 26 pulsations.

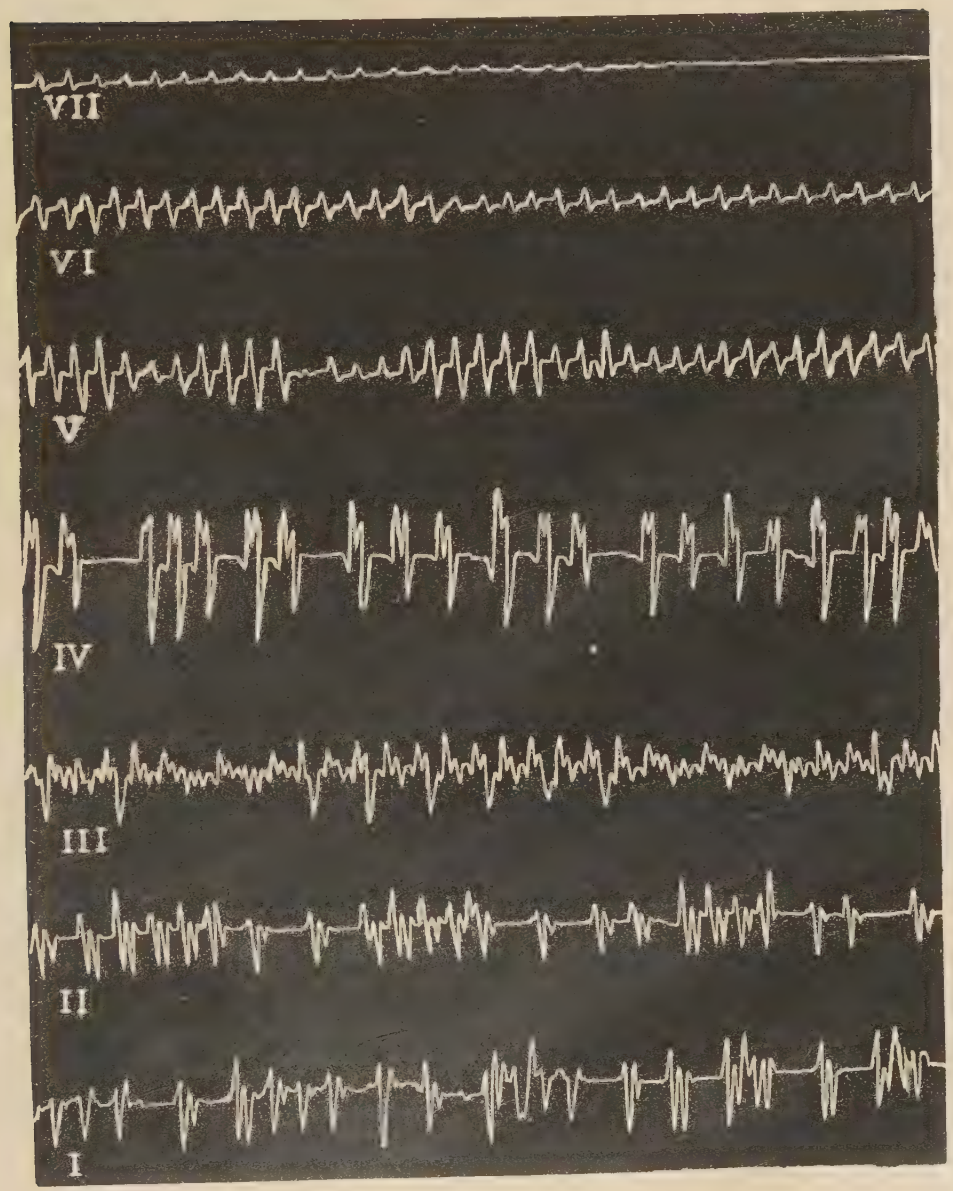
Enfin, les tracés V, VI et VII qui se font suite, montrent une accélération ultime qui est surtout relative puisqu'il n'y a que quelques pulsations de différence entre le tracé normal I et le tracé V.

Peu à peu les battements deviennent de plus en plus faibles, et enfin cessent tout à fait.

Chez la grenouille, en étudiant les tracés de la planche IV, nous trouverons la même marche, mais sans accélération ultime, que nous n'avons jamais pu observer même en prenant des tracés sans interruption pendant plus d'un quart d'heure.

TRACÉS CARDIOGRAPHIQUES (CHIEN)

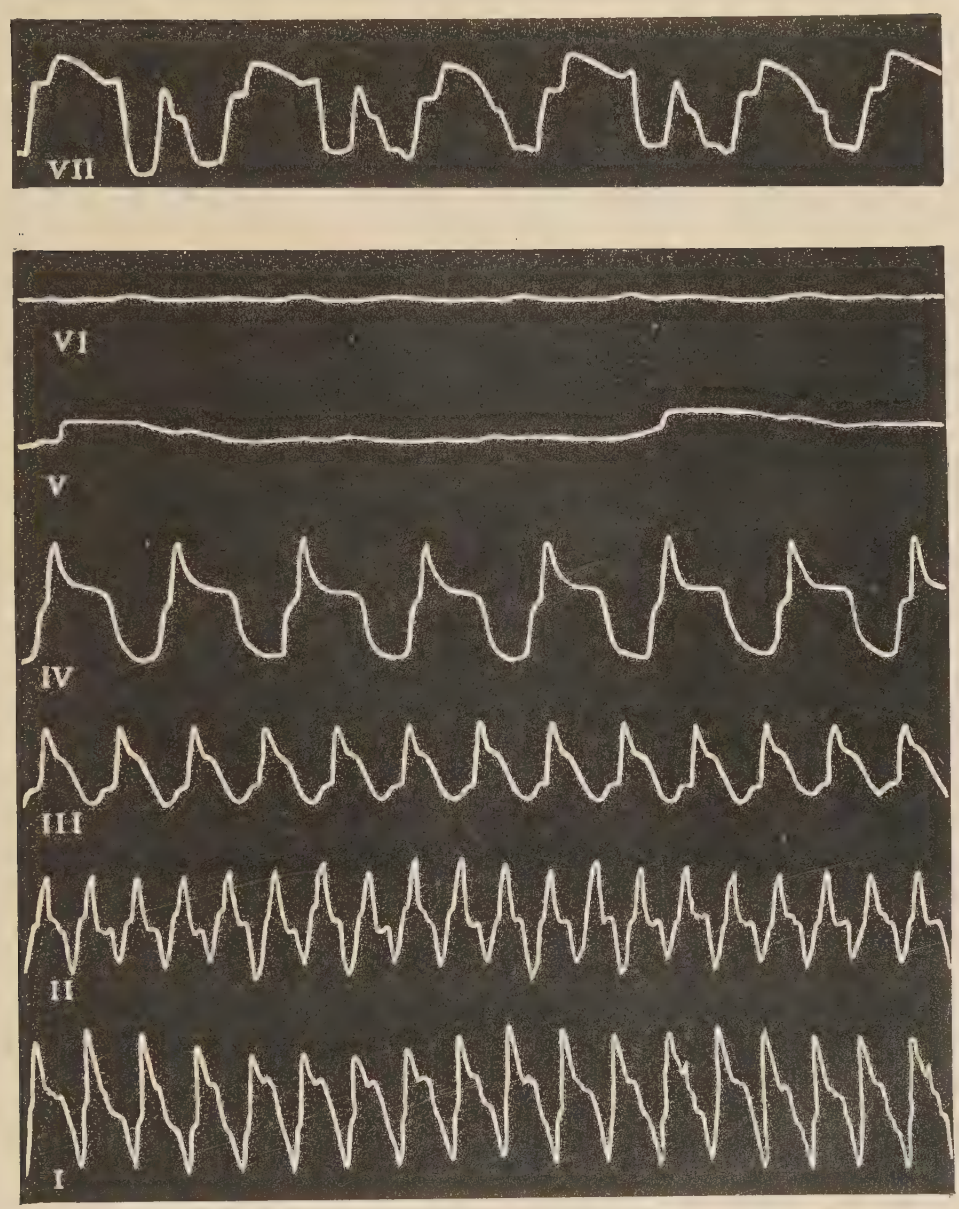
VÉRATRINE



I. Tracé normal. — II. Accélération primitive. — III. *Id.* — IV. Ralentissement.
V-VI-VII. Accélération ultime et mort.

TRACÉS CARDIOGRAPHIQUES (GRENOUILLE).

VÉRATRINE



I. Tracé normal (58 pulsations). — II. Accélération (72 pulsat.)
III. Ralentissement (44 pulsat.) — IV. Ralentissement plus marqué (26 pulsat.)
V. Affaiblissement et ralentissement énormes (6 pulsat.)
VI. Ventricules arrêtés. Contraction des oreillettes à peine sensible.
VII. Irrégularités s'observant quelquefois.

L'accélération est, en général, un peu moins considérable, elle ne dépasse pas ici 15 pulsations en plus. Le ralentissement est très-marqué, sans que pour cela le cœur ait perdu de sa force ; peu à peu cependant, après un temps variant de 30 minutes à plusieurs heures suivant les doses, il s'affaiblit, les contractions deviennent de moins en moins fortes ; enfin, arrive un moment où on n'enregistre plus que les pulsations des oreillettes, le ventricule est arrêté en systole si la mort est venue rapidement, en diastole, si l'empoisonnement a été long.

Nous avons expliqué par la rapidité de l'intoxication, suivant la différence des doses, les résultats contradictoires auxquels étaient arrivés Prévost et Pécholier. Pour Prévost, le cœur de la grenouille s'arrêterait toujours en systole ; pour Pécholier, toujours en diastole. La vérité est, comme nous avons déjà eu l'occasion de le dire, qu'on peut à volonté obtenir l'arrêt en systole ou en diastole en se servant de doses fortes ou faibles. L'arrêt en systole n'avait été noté par Prévost que pour la grenouille, on peut le produire facilement chez le pigeon (2 fois), chez le cobaye (1 fois), mais beaucoup plus dificilemement chez le lapin et surtout le chien ; il faut, dans ce cas, que l'animal meure par arrêt du cœur et non par asphyxie.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA VÉRATROÏDINE ET DE LA VÉRIDINE.

En traitant la vératrine (1) par l'éther, on peut en séparer deux principes différents : l'un soluble, la véridine ; l'autre insoluble, la vératroïdine (Budlock).

Les relations de quelques expériences suffiront pour montrer la différence d'action de ces principes, que nous n'avons pas pu obtenir cristallisés. Wood (2) qui les a étudiés a trouvé entre eux une différence d'action analogue à celle que nous avons obtenue.

(1) Il faut auparavant la débarrasser de la plus grande partie de la sabadilline et de la sabatrine qu'elle contient, en la lavant à l'eau froide, ou mieux encore en la transformant en sulfate et la précipitant par l'ammoniaque.

(2) *Archiv. de méd. Belge*, 1872, cité dans le *Dict. de chimie* de Würtz.

Deux chiens, à peu près de même poids, 14 k. 500 et 14 k., reçurent en injection sous la peau du dos, l'un 0,005 de vératroïdine et l'autre 0,005 de véridine : ce dernier ne présenta aucun des effets gastro-intestinaux de la vératrine, mais il y eut du côté du cœur d'abord une accélération de 10 pulsations puis un ralentissement de 15 ; l'animal resta très tranquille, et, à plusieurs reprises, nous notâmes une tendance assez prononcée au sommeil.

Quant à celui à qui avait été injectée la vératroïdine, au bout d'une demi-heure, il vomit à plusieurs reprises et eut de la diarrhée ; mais, excepté au moment du malaise nauséeux, il n'y eut pas d'accélération et jamais de ralentissement.

Cette expérience fut refaite quelques jours plus tard sur les deux mêmes animaux, et nous donna les mêmes résultats.

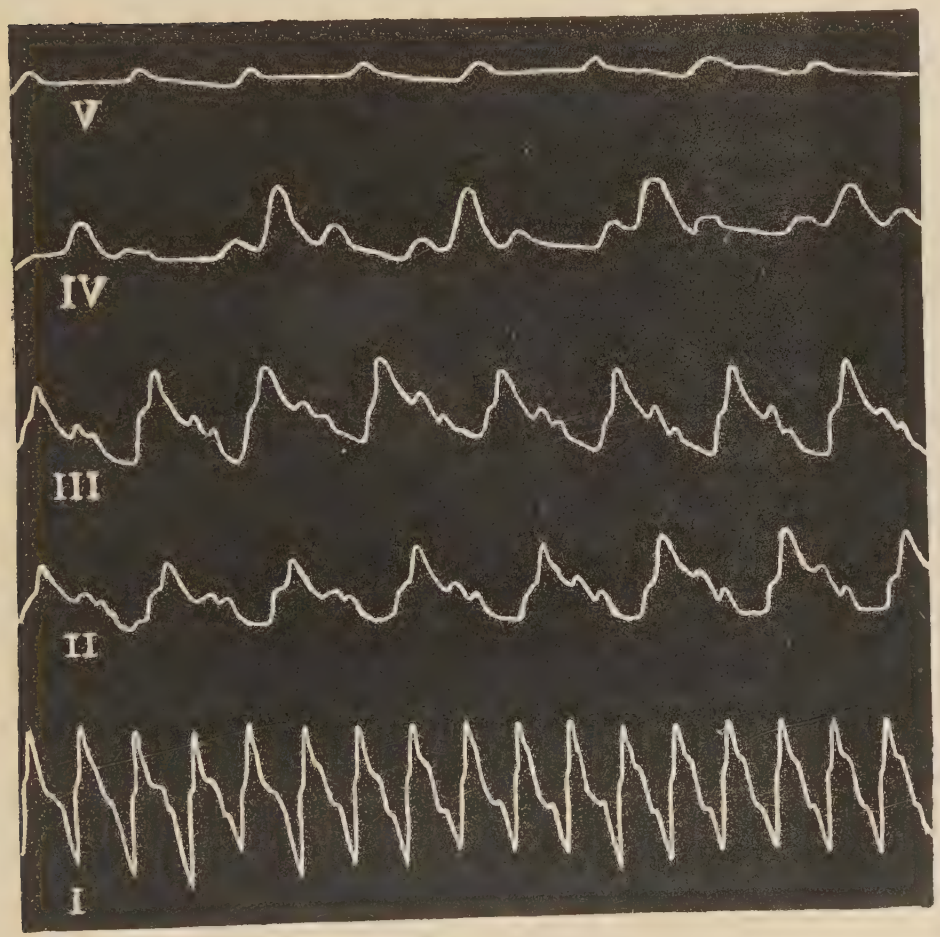
D'après cela, on pourrait admettre que la vératroïdine agit principalement sur l'appareil digestif et que la véridine porte plus spécialement son action sur le cœur et les muscles. Cependant il ne faudrait pas trop généraliser ces résultats, car, avec des doses fortes de véridine, l'empoisonnement a été accompagné de tout le cortége de symptômes appartenant à l'intoxication par la vératrine. Mais à dose thérapeutique on pourrait essayer la véridine dans les maladies qu'on a dit être plus ou moins justiciables de la vératrine ; on aurait un produit qui agirait la même chose que cette dernière sur les grandes fonctions de la circulation et de la respiration, et beaucoup moins sur le tube digestif.

SABADILLINE ET SABATRINE.

Nous pourrions nous dispenser de reparler de la sabadilline, après ce que nous en avons dit dans l'étude toxicologique, les tracés myographiques de la seconde partie de la planche I et de la planche II, et les tracés cardiographiques de la planche V suffisent pour démontrer l'identité d'action de la sabadilline et de la vératrine sur les muscles et le cœur. Du côté du cœur, on observe une accélération, puis un ralentissement considérable et enfin un arrêt du cœur. Du côté des muscles les effets sont tout aussi

TRACÉS CARDIOGRAPHIQUES (GRENOUILLE)

SABADILLINE



I. Tracé normal. — II-III. Ralentissement.
IV. Irrégularités s'observant plus souvent avec la sabadilline qu'avec la vératrine.
V. Contraction des oreillettes.

analogues à ceux de la vératrine : on observe la contracture descendante typique, et cela, que le muscle soit empoisonné par l'intermédiaire du sang, ou qu'il soit intoxiqué par de la sabadilline déposée sur lui (pl. II). Avec la sabatrine cette action sur la fibre musculaire et l'organe central de la circulation s'obtient encore, mais un peu moins nette ; les tracés obtenus sont suffisamment démonstratifs pour faire constater la contracture descendante et le ralentissement, mais l'effet paraît un peu moindre que celui de la sabadilline.

Comme nous avons vu, dans la partie toxicologique, ces deux alcaloïdes amener la salivation et le vomissement, nous pouvons conclure à l'analogie de leur action avec celle de la vératrine, en tenant compte bien entendu de la différence des doses.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA JERVINE

Nous allons donner les résultats d'une expérience faite sur la grenouille et destinée à démontrer l'action de la jervine sur le cœur :

Grenouille rousse moyenne : le cœur mis à nu bat 62 puls.

3 h. 31. Injection 0gr01 de jervine.

3 h. 45. 68 puls., par conséquent accélération.

3 h. 55. 60. Ralentissement.

4 h. 48. 54. —

4 h. 55. 50. —

5 h. 30. 38. —

6 h. 32. —

Le lendemain elle est trouvée morte, le cœur arrêté en diastole.

Nous avons bien encore ici accélération, puis ralentissement.

Quant à l'action sur les muscles, elle nous a paru plus faible encore que celle de la sabatrine.

CONCLUSIONS

La toxicité de la vératrine étant représentée par 100, celle de la sabadilline peut être représentée par 8, celle de la sabatrine par 6 et celle de la jervine par 5.

Le traitement de l'empoisonnement par les varaires et leurs produits comprend trois indications :

1° Empêcher l'absorption du poison dans l'estomac par l'ingestion d'ammoniaque ou de carbonates alcalins;

2° Empêcher l'arrêt du cœur (alcool, injections d'éther, cautérisation) et l'asphyxie (respiration artificielle, inhalation d'oxygène) ;

3° Favoriser l'élimination en augmentant la diurèse.

L'action de la vératrine sur le système nerveux n'est que secondaire, si toutefois elle existe.

Son action sur le cœur est caractérisée par une accélération très courte, suivie d'un ralentissement énorme à doses toxiques. Une seconde accélération arrive juste avant la mort chez les mammifères, lorsque l'empoisonnement se termine par asphyxie.

Quant aux muscles, bien qu'on ait voulu tout expliquer par une paralysie ou une parésie, il existe une phase très nette de modifications dans la contractilité ou plutôt dans la décontractilité, une phase de contractures instantanées, ou mieux de contractures descendantes.

La respiration se ralentit, les sécrétions augmentent, et la pupille tantôt se dilate et tantôt se contracte ; la température baisse constamment.

Enfin, même en tenant compte des doses, on peut dire que l'action de la sabadilline sur le cœur et les muscles est relativement beaucoup plus forte que celle de la sabatrine et de la jervine. Elle n'est pas 12 fois plus faible que celle de la vératrine, comme l'indiqueraient les doses toxiques. La jervine agit davantage sur le cœur que sur les muscles. La sabatrine agit peu, et sur le cœur, et sur les muscles.

FIN.

Vu, bon à imprimer :
Le Doyen,
J. BENOIT.

Vu :
Le Président-Censeur,
MOITESSIER.

Permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie, Corresp^t de l'Insitut,
G. CHANCEL.

QUESTIONS TIRÉES AU SORT,

AUXQUELLES LE CANDIDAT DOIT RÉPONDRE VERBALEMENT EN EXÉCUTION DE L'ARRÊTÉ DU 22 MARS 1842.

CHIMIE MÉDICALE ET PHARMACIE.

La syntonine et la fibrine, leurs différences au point de vue chimique.

PHYSIQUE MÉDICALE.

Théorie et application des appareils thermo-électriques.

BOTANIQUE ET HISTOIRE NATURELLE MÉDICALE.

Donner les caractères distinctifs des Solanées, des Borraginées et des Scrofularinées.

ANATOMIE.

Origine et distribution des arcades artérielles palmaires.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET HISTOLOGIE.

De la cellule en général, son origine et son fonctionnement.

PHYSIOLOGIE.

Des phénomènes mécaniques de la respiration.

PATHOLOGIE MÉDICALE OU INTERNE.

Distinguer la maladie chronique de la diathèse.

PATHOLOGIE CHIRURGICALE OU EXTERNE.

De la pustule maligne.

THÉRAPEUTIQUE ET MATIÈRE MÉDICALE.

Appréciation de la méthode de Brand dans le traitement de la fièvre typhoïde.

OPÉRATIONS ET APPAREILS.

Des amputations partielles du pied.

MÉDECINE LÉGALE ET TOXICOLOGIE.

Les caractères de l'empoisonnement par la digitale.

HYGIÈNE.

Des moyens propres à vulgariser les notions d'hygiène.

ACCOUCHEMENTS.

De l'hémorrhagie utérine au dernier terme de grossesse.

CLINIQUE INTERNE.

Des récidives dans les fièvres éruptives.

CLINIQUE EXTERNE.

Des divers agents anesthésiques et de leur valeur comparative au point de vue opératoire.

CLINIQUE DES MALADIES MENTALES ET NERVEUSES.

Comparer la manie et la démence.

TITRE DE LA THÈSE A SOUTENIR.

Essai sur les alcaloïdes des varaires.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !